

Statische Autoregulation der intrakraniellen venösen Hämodynamik unter
Orthostase und Änderungen des Unterkörperumgebungsdrucks

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Bettina Charlotte Fox
aus St. Ingbert

Gießen 2003

Aus dem Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie
Neurologische Klinik

Direktor Professor Manfred Kaps
Universitätsklinikum Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. Manfred Kaps

2. Gutachter: Prof. Dr. Harald Tillmanns

Tag der Disputation: 27.5.2004

INHALTSVERZEICHNIS

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	DIE GEFÄßVERSORGUNG DES GEHIRNS	1
1.1.1	ARTERIELLE BLUTVERSORGUNG	1
1.1.2	VENÖSE BLUTGEFÄßE	2
1.1.3	GEFÄßWANDBESCHAFFENHEIT DER A. CEREBRI MEDIA UND DES SINUS RECTUS	6
1.2	STATISCHE UND DYNAMISCHE ARTERIELLE AUTOREGULATION	7
1.3	BISHERIGE MODELLE DER ZEREBRALVENÖSEN HÄMODYNAMIK UND DEREN EINFLUSSGRÖSSEN	10
1.4	DIE TRANSKRANIELLE DOPPLERSONOGRAPHIE	13
1.4.1	HINTERGRUND	14
1.4.2	GRUNDLAGEN	15
1.4.3	PRAKTISCHE DURCHFÜHRUNG DER TRANSKRANIELLEN DOPPLERSONOGRAPHIE	17
1.4.4	DER ZUSAMMENHANG ZWISCHEN BLUTFLUSSGESCHWINDIGKEIT UND BLUTFLUSS	18
1.5	HÄMODYNAMIK BEI VERÄNDERUNGEN DES UNTERKÖRPERUMGEBUNGSDRUCKES	19
1.5.1	DIE VERTEILUNG DES BLUTVOLUMENS IM KÖRPER	19
1.5.2	LOWER BODY NEGATIVE PRESSURE	20
1.5.3	LOWER BODY POSITIVE PRESSURE	22
1.6	BEKANNTE HÄMODYNAMISCHE VERÄNDERUNGEN UNTER KIPPTISCHMANÖVERN	23
1.7	ZIELSETZUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT	24
2	<u>PROBANDEN UND METHODIK</u>	26
2.1	PROBANDEN	26
2.2	DIE DRUCKKAMMER	27
2.3	KIPPTISCH	29
2.4	TRANSKRANIELLE ABLEITUNG DES DOPPLER-SIGNALS	30
2.4.1	ABLEITEBEDINGUNGEN FÜR DIE ARTERIA CEREBRI MEDIA	30
2.4.2	ABLEITEBEDINGUNGEN FÜR DEN SINUS RECTUS	31
2.4.3	DIE ENTWICKLUNG DER SONDENHALTERUNG	33
2.4.4	ERFASSUNG WEITERER BIOSIGNALE	34
2.4.5	DIE MESSUNG DES KOPFUMFANGS	34
2.5	VERSUCHSABLAUF	35
2.6	SELEKTION DER AUSZUWERTENDEN HERZZYKLEN	36
3	<u>SIGNALANALYSE UND STATISTISCHE VERFAHREN</u>	38
3.1	COMPUTER-PROGRAMME	38
3.2	STATISTISCHE METHODEN	38
3.2.1	AUTO- UND KREUZKORRELATION	39
3.2.2	STANDARDFEHLER DES MITTELWERTES	40
3.2.3	VORZEICHEN-RANGTEST	40

3.2.4	KENDALL'S TAU	40
3.2.5	ANOVA	40
3.2.6	SIGNIFIKANZ	41
3.2.7	BOX&WHISKER-PLOT	41
4	ERGEBNISSE	42
4.1	ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN VORHANDENSEIN EINES SCHALLFENSTERS UND KONSTITUTIONELLEN MERKMALEN	42
4.2	VERHALTEN DER VENÖSEN FLUSSGESCHWINDIGKEIT UND DEREN STRÖMUNGSPULSAMPLITUDE	43
4.2.1	DIE VENÖSE FLUSSGESCHWINDIGKEIT UND DEREN AMPLITUDE UNTER VERSCHIEDENEN LOWER BODY PRESSURES IN DER HORIZONTALEN (A-PHASEN)	44
4.2.2	DIE VENÖSE FLUSSGESCHWINDIGKEIT UND DEREN AMPLITUDE UNTER VERSCHIEDENEM LOWER BODY PRESSURE BEI HEAD-UP-TILT (B-PHASEN)	46
4.2.3	DIE VENÖSE FLUSSGESCHWINDIGKEIT UND DEREN AMPLITUDE UNTER VERSCHIEDENEN LOWER BODY PRESSURES UND HEAD-DOWN TILT (D-PHASEN)	47
4.2.4	DIE VENÖSE FLUSSGESCHWINDIGKEIT BEIM KIPPTISCHMANÖVER OHNE LOWER BODY PRESSURE (PHASEN 1A, B, C, D)	49
4.2.5	INTERAKTION ZWISCHEN DRUCK- UND WINKELEINSTELLUNG UND DIE REAKTION AUF DIE VENÖSE FLUSSGESCHWINDIGKEIT	49
4.3	VERHALTEN DER ARTERIELLEN FLUSSGESCHWINDIGKEIT	50
4.3.1	DIE ARTERIELLE FLUSSGESCHWINDIGKEIT UNTER VERSCHIEDENEN LOWER BODY PRESSURES IN DER HORIZONTALEN (A-PHASEN)	51
4.3.2	DIE ARTERIELLE FLUSSGESCHWINDIGKEIT UNTER VERSCHIEDENEN LOWER BODY PRESSURES BEI HUT (B-PHASEN)	52
4.3.3	DIE ARTERIELLE FLUSSGESCHWINDIGKEIT UNTER VERSCHIEDENEM LOWER BODY PRESSURE BEI HDT (D-PHASEN)	53
4.3.4	DIE ARTERIELLE FLUSSGESCHWINDIGKEIT BEIM KIPPTISCHMANÖVER OHNE LOWER BODY PRESSURE (PHASEN 1A, B, C, D)	54
4.3.5	INTERAKTION ZWISCHEN DRUCK- UND WINKELEINSTELLUNG UND DIE REAKTION AUF DIE ARTERIELLE FLUSSGESCHWINDIGKEIT	55
4.4	VERHALTEN DER KREISLAUFPARAMETER BLUTDRUCK UND HERZFREQUENZ	55
4.4.1	BLUTDRUCK UND HERZFREQUENZ BEI VERSCHIEDENEM LOWER BODY PRESSURES IN DER HORIZONTALEN (A-PHASEN)	57
4.4.2	BLUTDRUCK UND HERZFREQUENZ UNTER VERSCHIEDENEN LOWER BODY PRESSURES UND HEAD-UP TILT (B-PHASEN)	59
4.4.3	BLUTDRUCK UND HERZFREQUENZ UNTER VERSCHIEDENEN LOWER BODY PRESSURES UND HEAD-DOWN TILT (D-PHASEN)	61
4.4.4	BLUTDRUCK UND HERZFREQUENZ BEIM KIPPTISCHMANÖVER OHNE LOWER BODY PRESSURE (PHASEN 1A, B, C, D)	63
4.5	VERGLEICH DER RUHEPHASEN OHNE LOWER BODY PRESSURE (PHASE 1 UND PHASE 3)	65
4.5.1	DIE VENÖSE FLUSSGESCHWINDIGKEIT UND DEREN AMPLITUDE IN DEN PHASEN OHNE LOWER BODY PRESSURE	65
4.5.2	DIE ARTERIELLE FLUSSGESCHWINDIGKEIT IN DEN PHASEN OHNE LBP	65
4.5.3	DER BLUTDRUCK IN DEN PHASEN OHNE LBP	66

4.6	ABHÄNGIGKEIT DER GEMESSENEN PARAMETER VOM BLUTDRUCK	66
4.6.1	ABHÄNGIGKEIT DER ARTERIELLEN FLUSSGESCHWINDIGKEIT VOM BLUTDRUCK	67
4.6.2	ABHÄNGIGKEIT DER VENÖSEN FLUSSGESCHWINDIGKEIT VOM BLUTDRUCK	69
4.6.3	ABHÄNGIGKEIT DER HERZFREQUENZ VOM BLUTDRUCK	71
4.7	ABHÄNGIGKEIT DER VENÖSEN UND ARTERIELLEN FLUSSGESCHWINDIGKEIT VON DER HERZFREQUENZ	71
4.8	ABHÄNGIGKEIT DER VENÖSEN VON DER ARTERIELLEN FLUSSGESCHWINDIGKEIT	72
4.9	KREUZKORRELATIONSBERECHNUNGEN ZWISCHEN DEN VERSCHIEDENEN SIGNALEN	72
4.9.1	DER ZEITLICHE VERSATZ DES ARTERIELLEN UND DES VENÖSEN SIGNALS	73
4.9.2	DER ZEITLICHE VERSATZ DES ARTERIELLEN SIGNALS UND DES ARTERIELLEN BLUTDRUCKS	73
4.9.3	DER ZEITLICHE VERSATZ DES VENÖSEN SIGNALS UND DES ARTERIELLEN BLUTDRUCKS	73
5	DISKUSSION	74
5.1	METHODEN	74
5.1.1	UNTERSUCHUNG DES SINUS RECTUS ÜBER DAS OKZIPITALE AKUSTISCHE SCHALLFENSTER	74
5.1.2	TRANSKRANIELLE DOPPLERSONOGRAPHIE	75
5.1.3	DIE SONDENHALTERUNG	76
5.1.4	DIE BLUTDRUCKMESSUNG	77
5.1.5	DIE ERFASSUNG DER HERZFREQUENZ	77
5.2	ANALYSEMETHODEN	78
5.2.1	AUSGEWERTETE TEILSTÜCKE DER PHASEN	78
5.2.2	DIE KREUZKORRELATION	78
5.3	ERGEBNISSE DER UNTERSUCHTEN PARAMETER	78
5.3.1	KOMBINATION VON LOWER BODY PRESSURE UND KIPPTISCHMANÖVER	78
5.3.2	REFERENZWERTE FÜR DIE VENÖSE UND DIE ARTERIELLE FLUSSGESCHWINDIGKEIT	80
5.3.3	DIE VENÖSEN FLUSSGESCHWINDIGKEITSÄNDERUNGEN	82
5.3.4	DIE PULSATILITÄT DER FLUSSGESCHWINDIGKEIT IM SINUS RECTUS	83
5.3.5	DIE ARTERIELLEN FLUSSGESCHWINDIGKEITSÄNDERUNGEN	84
5.3.6	DIE NACHHALTIGEN AUSWIRKUNGEN VON LOWER BODY POSITIVE PRESSURE AUF DIE PHYSIOLOGIE DES INTRAZEREBRALEN KREISLAUFS	85
5.3.7	DER ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM ARTERIELLEN UND DEM VENÖSEN SYSTEM	86
5.3.8	DER EINFLUSS DER MANÖVER AUF DIE KREISLAUFPARAMETER BLUTDRUCK UND HERZFREQUENZ	86
5.3.9	VENÖSER BLUTFLUSS UNTER PATHOLOGISCHEN BEDINGUNGEN	86
6	ZUSAMMENFASSUNG	88
7	SUMMARY	90
8	LITERATURVERZEICHNIS	92
9	DANKSAGUNG	99

<u>10</u>	<u>ANHANG</u>	<u>101</u>
10.1	TABELLARISCHE ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	101
10.2	EINWILLIGUNGSBOGEN DER PROBANDEN	101
10.3	GESUNDHEITSBOGEN	103
<u>11</u>	<u>LEBENSLAUF</u>	<u>105</u>
<u>12</u>	<u>ERKLÄRUNG</u>	<u>106</u>

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria	
Aa.	Arteriae	
ABP	arterial blood pressure	arterieller Blutdruck
ABP _m	mean arterial blood pressure	arterieller Mitteldruck
ACM	Arteria cerebri media	
av _{diast}	diastolische arterielle Flussgeschwindigkeit	
av _{mean}	mittlere arterielle Flussgeschwindigkeit	
av _{syst}	systolische arterielle Flussgeschwindigkeit	
bpm	beats per minute	Schläge pro Minute
CBF	cerebral blood flow	zerebraler Blutfluss
CCP	critical closing pressure	
CBFV	cerebral blood flow velocity	zerebrale Blutflussgeschwindigkeit
DF	Doppler Frequenz	
EETs	Epoxyeicosatrienoic acids	
HDT	Head-down tilt	Kippung fußwärts
HR	Heart rate	
HUT	Head-up tilt	Kippung kopfüber
Hz	Hertz [1/s]	
ICP	intracranial pressure	intrakranieller Druck
LBNP	Lower body negative pressure	negativer Druck hüftabwärts
LBPP	Lower body positive pressure	positiver Druck hüftabwärts
LNP	Leg negative pressure	negativer Druck auf die Beine
LPP	Leg positive pressure	positiver Druck auf die Beine
n.s.	nicht signifikant	
p	Signifikanzniveau	
P _a CO ₂	arterial partial pressure of CO ₂	arterieller CO ₂ -Partialdruck
P _t CO ₂	endtidal partial pressure of carbon dioxide	endexpiratorischer PCO ₂
PI _v	venous Pulsatility-Index	Pulsatilitätsindex = Gosling Index
r	Korrelationskoeffizient	
sd	standard deviation	Standardabweichung
sem	standard error of the mean	Standardfehler des Mittelwertes
SR	Sinus rectus	

TCD	transkranielle Dopplersonographie
V.	Vena
Vv.	Venae
vva	Amplitude der venösen Flussgeschwindigkeit
VV _{mean}	mittelere venöse Flussgeschwindigkeit
VV _{syst}	venöse Flussgeschwindigkeit in der Systole
VV _{diast}	venöse Flussgeschwindigkeit in der Diastole

In der vorliegenden Arbeit werden folgende Begriffe in der international anerkannten Form verwendet:

Unterkörperumgebungsdruck: Lower Body Pressure (LBP)

negativer Unterkörperumgebungsdruck: Lower Body Negative Pressure (LBNP)

positiver Unterkörperumgebungsdruck: Lower Body Positive Pressure (LBPP)

Kopfhochlagerung: Head-up Tilt

Kopflieflagerung: Head-down Tilt

1 Einleitung

Im intrakraniellen venösen System befinden sich etwa 80 % des zerebralen Blutvolumens (Mellander & Johansson, 1968). Dennoch gibt es außer anekdotischen Beobachtungen und theoretischen Überlegungen bisher wenig systematische Studien zur Regulation der zerebralen venösen Perfusion beim Menschen. Die vorliegende Studie dient dazu, die Regulationsmechanismen des intrakraniellen Venensystems genauer zu untersuchen. Methodische Grundlage hierfür bildet die transkraniale Dopplersonographie, die unter definierten experimentellen Bedingungen eine nicht-invasive, simultane Beurteilung der intrakraniellen arteriellen und venösen Strömungsgeschwindigkeiten mit hoher zeitlicher Auflösung erlaubt.

Kernstück des Experiments bei gesunden Probanden ist ein funktionelles Testsystem, das eine Verschiebung venösen Blutes in die untere oder die obere Körperhälfte zur Induktion venöser Regulationsvorgänge ermöglicht, ohne die systemische arterielle Perfusion wesentlich zu beeinflussen. Es handelt sich hierbei um eine Druckkammer für die untere Körperhälfte, mit der ein negativer oder positiver Umgebungsdruck ausgeübt werden kann [Lower Body Positive (LBPP) und Negative Pressure (LBNP)]. Zusätzlich wurden Änderungen der intrakraniellen arteriellen und venösen Zirkulation unter Orthostasebedingungen mit einem Kipptisch untersucht.

1.1 Die Gefäßversorgung des Gehirns

1.1.1 Arterielle Blutversorgung

Zwei paarige extrakranielle Arterien versorgen das Gehirn mit Blut. Zum einen treten die Arteriae vertebrales durch das Foramen magnum in das Schädelinnere und zum anderen gelangen die Arteriae carotides internae durch das Foramen lacerum in den Schädel. Die Arteriae vertebrales vereinigen sich, nach Abgabe verschiedener spinaler und cerebellärer Arterien zur Arteria basilaris. Diese teilt sich wiederum in die Arteriae cerebri posteriores auf, die nach rostral ziehen und die hinteren Anteile der Großhirnhemisphären, d. h. die mediobasale Fläche des Okzipitallappens, die Basalfläche des Temporallappens und die okzipitale Randzone entlang der oberen und unteren Mantelkante, versorgen. Insbesondere das Sehzentrum liegt in diesem Bereich.

Die Arteriae carotides internae teilen sich intrakraniell in die jeweils linke und rechte Arteria cerebri anterior und media auf. Während die Arteriae cerebri anteriores innerhalb der Fissura longitudinalis cerebri nach frontal ziehen, verlaufen die Arteriae cerebri mediae zwischen dem Temporal- und dem Frontallappen nach lateral. Als GröÙte der zerebralen Arterien versorgen die Arteriae cerebri mediae den größten Teil der lateralen Hemisphären und mittelbar über die Arteriae striatae auch die Capsula interna und deren absteigende Bahnen (Benninghoff, 1993).

Die Arteria communicans anterior verbindet die beiden Arteriae cerebri anteriores und die Arteriae communicantes posteriores verbinden auf beiden Seiten die Arteria cerebri posterior und die Arteria cerebri media, um den Circulus arteriosus Willisii zu bilden, der für die Kollateralversorgung des Gehirns bei pathologischen Gefäßprozessen größte Bedeutung hat.

1.1.2 Venöse BlutgefäÙe

Dünnwandige, klappenlose Venen leiten das venöse Blut des Gehirns in die anatomisch starren Sinus durae matris. Da zerebrale Venen klappenlos sind, wird die Flussrichtung durch Druckgradienten bestimmt. Wie bereits erwähnt, befinden sich ca. 80 % des intrakraniellen Blutvolumens im venösen Schenkel der Hirnzirkulation, so dass die intrakraniellen Venen die Funktion von KapazitätsgefäÙen übernehmen. Sie verlaufen weitgehend unabhängig von den Arterien und lassen sich aufgrund ihrer anatomischen Lage und ihrem Drainageareal zwei verschiedenen Gruppen zuordnen: Venae cerebri superiores (oberflächliches Hirnvenensystem) und Venae cerebri inferiores (tiefes Hirnvenensystem).

Die Venae cerebri superiores drainieren Blut aus der Hirnrinde und der rindennahen Marksubstanz zum Sinus sagittalis superior und den Sinus transversi, während das Blut der Venae cerebri inferiores aus den tief liegenden Markanteilen, den Basalganglien und den dorsalen Abschnitten des Diencephalons stammt und über die Vena cerebri magna (Galenii) und den Sinus rectus in den Sinus transversus transportiert wird. Das Blut aus dem Kleinhirn wird ebenfalls über das Drainagesystem der Vena cerebri magna abgeleitet. Die beiden Venensysteme sind voneinander getrennt, weisen aber zahlreiche Anastomosen auf.

Hier sind einmal die Venae anastomotica superior (Trolardsche Vene) und inferior (Labbesche Vene) zu nennen, die den Sinus sagittalis superior mit den basalen Sinus verbinden. Die Vena anastomotica superior wird durch die Vena postcentralis im oberen

Abschnitt und durch die V. cerebri media superficialis im unteren Abschnitt gebildet. Damit verbindet sie den Sinus sagittalis superior mit dem Sinus sphenoparietalis. Die Vena anastomotica inferior hingegen stellt eine Anastomose zwischen der V. cerebri media superficialis und der Vena temporalis inferior her, wobei sie schräg absteigend über den Temporallappen verläuft, und verbindet so über die Vena anastomotica superior den Sinus sagittalis superior mit dem Sinus transversus.

Des Weiteren stehen die Äste der V. cerebri interna mit den basalen Venen (Vv. cerebri media, basalis) und gleichzeitig mit den oberflächlichen Venen der Facies superolateralis hemispherii in Verbindung und stellen somit eine transzerebrale Verbindung zwischen den Sinus sagittalis superior und dem basalen Sinus dar. Verbindungen zwischen der Vena cerebri interna und den basalen Venen entstehen einerseits im Plexus choroideus durch die Anastomosen zwischen V. choroidea superior und inferior, andererseits im Nucleus lentiformis durch kapilläre Anastomosen zwischen den Vv. lenticularis superiores und inferiores. Da die Vena basalis durch Anastomosen mit den Vv. parahippocampales und okzipitotemporales auch mit dem Sinus basales verbunden ist, gilt dieser Weg auch als indirekte Verbindung zwischen Vena cerebri interna und dem basalen Sinus.

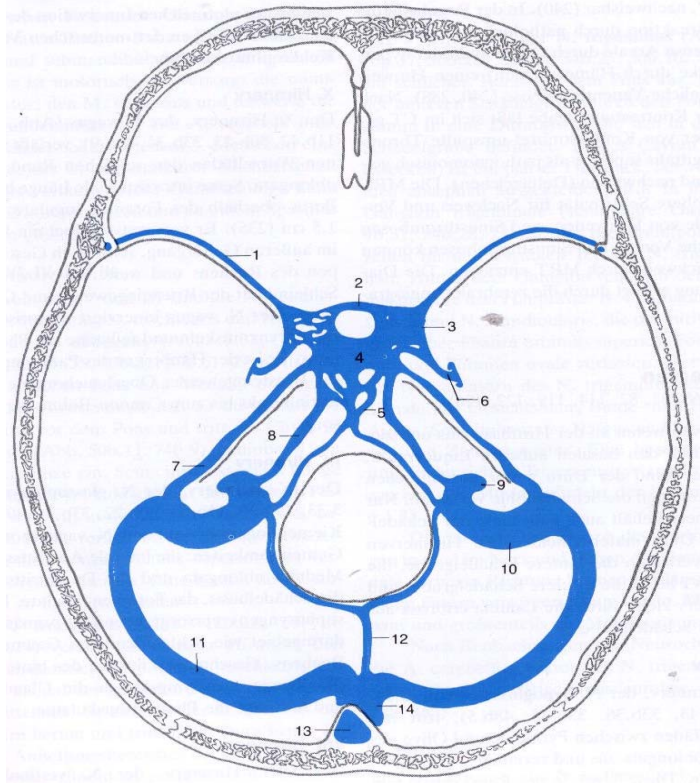
Weiterhin steht die Vena cerebri interna mit den oberflächlichen Hemisphärenvenen über teils kapilläre, teils makroskopisch zu verfolgende Anastomosen (Venae medullares und Venae anastomotica medullares) in Verbindung und stellt somit den transmedullären Weg dar, der der Corona radiata folgt (Benninghoff, 1993).



Abb. 1.1: Drainagegebiet einer Kortexvene der Ratte nach Farbstoffinjektion (Bartels et al. 1999).

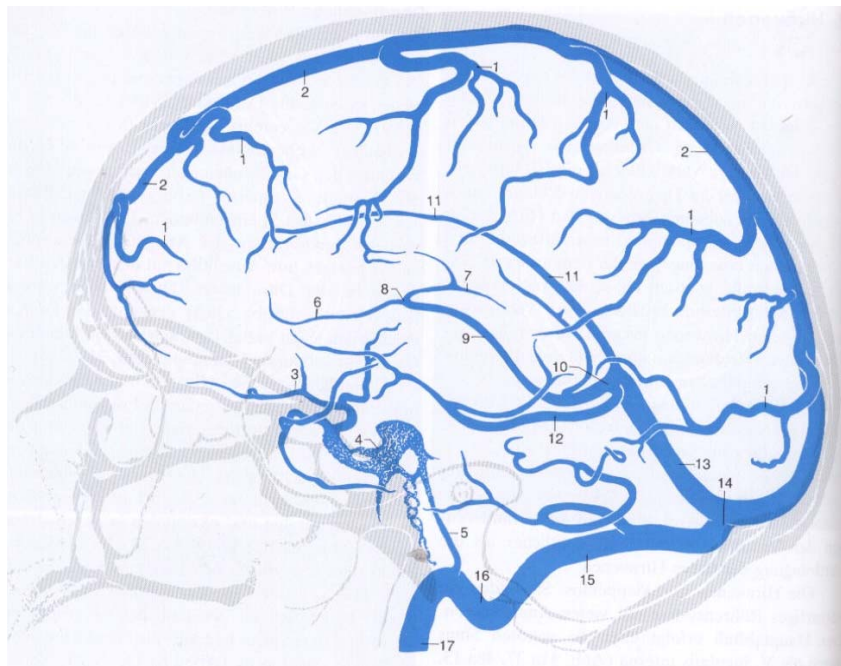
Die Sinus durae matris leiten das venöse Blut des Gehirns, der Augenhöhle und des Schädeldaches den Venae jugulares internae zu. Sie lassen sich in eine obere und eine untere Sinusgruppe einteilen, wobei die obere Gruppe (Sinus sagittalis superior et inferior, Sinus rectus und Sinus occipitalis) im Confluens sinuum zusammenlaufen, der über die Sinus transversi und sigmoidei in die Venae jugularis internae drainiert. Die Sinus der unteren Gruppe (Sinus cavernosi) leiten das Blut aus den Orbitae und den Sinus sphenoparietales über die Sinus petrosi superiores in die Sinus sigmoidei und über die Sinus petrosi inferiores direkt in die Venae jugulares internae. (Rauber & Kopsch, 1987).

Verschiedene Venen können den Abfluss über die Venae jugularis internae kompensieren: Der Plexus venosus vertebralis internus kann Blut aus einem basalen Venenplexus drainieren, der auf dem Clivus liegt. Über den Sinus cavernosus und die Venae ophthalmica gibt es Verbindungen zu den Gesichtsvenen. Außerdem kann das Blut über das Foramen ovale zum Plexus pterygoideus und Venen im Karotiskanal abfließen (Kretschmann & Weinrich, 1991).



- 1 S. sphenoparietalis
- 2 S. intercavernosus anterior
- 3 S. cavernosus
- 4 S. intercavernosus posterior
- 5 Plexus basilaris
- 6 Venenplexus des Foramen ovale
- 7 S. petrosus superior
- 8 S. petrosus inferior
- 9 V. jugularis interna, nach kaudal verlaufend
- 10 S. sigmoideus
- 11 S. transversus
- 12 S. occipitalis
- 13 S. sagittalis superior
- 14 Confluens sinuum

Abb. 1.2: Schema der basalen Sinus aus Kretschmann & Weinrich, 1991



- 1 Vv. cerebri superiores (Vv. cerebri superficiales)
- 2 S. sagittalis superior
- 3 V. cerebri media superficialis (V. fossae Sylvii)
- 4 S. cavernosus
- 5 S. petrosus inferior
- 6 V. septi pellucidi anterior
- 7 V. thalamostriata superior (V. terminalis)
- 8 Angulus venosus
- 9 V. cerebri interna
- 10 V. cerebri magna
- 11 S. sagittalis inferior
- 12 V. basalis (Rosenthal)
- 13 S. rectus**
- 14 Confluens sinuum
- 15 S. transversus
- 16 S. sigmoideus
- 17 V. jugularis interna

Abb. 1.3: Lateralansicht eines Schemas der Hirnvenen und Sinus (=S.). Die Reihenfolge der Nummerierung berücksichtigt die Stromgebiete und die Strömungsrichtung. Ziffer 1-5: Oberflächliche Venen aus kortikalen Gebieten mit ihren Abflüssen, Ziffer 6-17: Tiefe Venen aus Mark- und Kerngebieten mit Sinus (aus Kretschmann & Weinrich, 1991).

1.1.3 Gefäßwandbeschaffenheit der A. cerebri media und des Sinus rectus

Die Arteria cerebri media (ACM) stellt mit ca. 5 mm Durchmesser den stärksten intrakraniellen Ast der Arteria carotis interna dar. Sie ist aufgebaut aus Endothel, Tunica intima, Tunica media und Tunica adventitia. Die ACM transportiert ca. 70 – 80 % des für die Funktion des Gehirns notwendigen Blutes (Schregel, 1993; Toole, 1984). Die glatte Muskulatur in der Tunica media ermöglicht eine bedarfsadaptierte Anpassung des Gefäßdurchmessers.

Der Sinus rectus ist ein Vertreter der Sinus durae matris, durch Duraduplikaturen gebildete starrwandige, inkompressible venöse Blutleiter. Sie liegen zwischen Periost und Dura mit Ausnahme des Sinus rectus und des Sinus sagittalis inferior, die nur von Dura umschlossen sind. Diese von Endothel ausgekleideten Blutleiter legen sich in breiten Furchen an das Innere der Schädelwand an. Die Sinus sind klappenlos, enthalten aber Bindegewebsträger und Lamellen, die die Öffnung gegen die Strombahn einmündender Venen verdecken. Der Sinus rectus gehört zur Gruppe der oberen Sinus durae matris (Benninghoff, 1993).

1.2 Statische und dynamische arterielle Autoregulation

Das Gehirn ist auf eine konstante Substratversorgung angewiesen. Es wird von ca. 800 ml Blut pro Minute, d.h. ca. 15 % des Herzminutenvolumens, versorgt (Poeck, 1992). Bei einem gesunden Menschen wird vom Gehirn fast nur Glucose verbraucht, was in einem respiratorischen Quotienten von 1,0 resultiert.

Um die fortwährende Substratversorgung zu gewährleisten, wird die Hirndurchblutung (Cerebral Blood Flow [CBF]) innerhalb eines Mitteldruckbereiches von 70 bis 180 mmHg konstant gehalten. Sie beträgt sowohl bei Aktivität als auch in Ruhe etwa 15 % des normalen Herzminutenvolumens (Schmidt & Thews, 1995). Das untere Limit der CBF-Autoregulation kann individuell mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) erfasst werden (Larsen et al., 1994).

Die zerebrale Autoregulation kann teleologisch als ein Feedback-Mechanismus angesehen werden, der über die Anpassung des Flusswiderstandes zu einer Konstanz der Hirndurchblutung führt. Dies hat aber zur Folge, dass der systemische Blutdruck und der zerebrale Blutfluss sich nicht linear zueinander verhalten (Panerai et al., 1999).

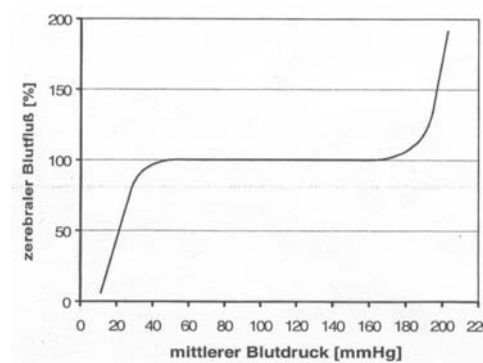


Abbildung 1.4: CBF gegen mittleren Blutdruck aufgetragen (aus Hilz et al., 2000)

Der Autoregulation der arteriellen Gefäße des Gehirns liegen verschiedene Mechanismen zu Grunde. Myogene, neurogene, sowie metabolische Einflüsse werden als Grundlage der zerebralen Autoregulation diskutiert.

Die myogenen Mechanismen beruhen auf dem sogenannten Bayliss-Effekt, der 1902 beschrieben wurde: Mit Anstieg des Gefäßinnendrucks werden die kleinen Hirngefäße verengt. Der dabei auftretende Tonusanstieg scheint insbesondere vom extrazellulären Kalziumspiegel abzuhängen, denn er tritt nicht auf, wenn das Kalzium unter einen kritischen

Wert fällt (Wallis et al., 1996). Man unterscheidet bei der myogenen Regulation eine statische und eine dynamische Komponente. Bei der statischen Komponente handelt es sich um die Grundspannung der Gefäßwand, die durch einen konstanten Ausgangswert für eine gleichbleibende Zirkulation sorgt. Bei plötzlichem Blutdruckanstieg allerdings kann die statische Regulation nur dafür sorgen, eine überschießende Dehnung des Gefäßes zu verhindern. In diesem Fall kommt die dynamische Komponente der Regulation zum Tragen. Sie ist etwa zehnmal ausgeprägter als die statische und reagiert auf plötzlichen Blutdruckanstieg mit starken, aber kurzen Muskelzellkontraktionen in der Gefäßwand. Damit bleibt der zerebrale Blutfluss bei diesen kurzzeitigen Blutdruckerhöhungen, z.B. bei Husten oder einem Valsalvamanöver, konstant (Hilz et al., 2000).

Die neurogenen Anteile der zerebral-arteriellen Autoregulation werden zunehmend besser erforscht. Die sympathischen, noradrenergen Fasern der zerebralen und der extraparenchymalen Arterien haben großen Einfluss auf die Autoregulation des Gehirns. Bei Aktivierung durch Noradrenalin und den Cotransmitter Neuropeptid Y sorgen sie schnell für eine Abnahme des zerebralen Blutflusses durch eine Vasokonstriktion. Die gefäßerweiternden Fasern des Parasympathikus scheinen einen viel geringeren Einfluss auf die Autoregulation zu haben (Hilz et al., 2000). Neben den Fasern des Sympathikus und des Parasympathikus spielen wahrscheinlich auch andere Transmittersysteme eine Rolle für die zerebrale Autoregulation. Zu nennen sind die vasodilatierenden Transmitter Substanz P, Calcitonin gene related peptide (CGRP) und Neurokinin A (Brian et al., 1996).

Weiterhin spielen metabolische Faktoren bei der zerebralen Autoregulation eine wesentliche Rolle. In besonderem Maße wurde der Einfluss veränderter $p\text{CO}_2$ -Werte auf die Hirndurchblutung in verschiedenen Studien untersucht. Der Effekt der $p\text{CO}_2$ -Werte hängt demnach vom Durchmesser der Arterie ab, wobei er ausgeprägter in den Arteriolen stattfindet als in den Hauptstämmen des arteriellen Systems. So wurde, u.a. bei Valdueza et al. (1999) und Clark et al. (1996), unter CO_2 -Einfluss eine Durchmesserergrößerung der ACM um 9,5 %, bzw. 11 % errechnet. Der $p\text{CO}_2$ in beiden Studien betrug 29,6 %, bzw. 32,4 %.

Der $p\text{O}_2$ spielt wahrscheinlich keine Rolle in Bezug auf die Autoregulation. Allerdings können Änderungen durch pH-Wert-Veränderungen auftreten. Bei erhöhtem $p\text{CO}_2$ und erniedrigtem $p\text{O}_2$ erweitern sich die Hirngefäße, während sich bei erniedrigtem $p\text{CO}_2$ und erhöhtem $p\text{O}_2$ die Gefäße verengen. Beide Effekte sind auf die Wasserstoffionenkonzentration

(pH) zurückzuführen, die durch die Laktatentstehung über die anaerobe Glykolyse beeinflusst wird (Kontos et al., 1977).

Während über $p\text{CO}_2$ und pH eine Rückmeldung über die Effektivität des Systems erfolgt, auf die das System wiederum reagieren kann (Feedback Mechanismus), stellen die Kaliumkanäle einen Feedforward-Mechanismus dar, indem durch den Ausstrom von Kaliumionen (K^+) aus der glatten Muskelzelle über eine Zellwandhyperpolarisation eine Gefäßdilatation erfolgt, was wiederum dafür sorgt, dass spannungsabhängige Kalziumkanäle sich schließen und weniger Kalzium in die Zelle einströmt. Der verminderte Kalziumgehalt in der Zelle verstärkt den vasodilatativen Effekt, der durch die Kaliumkanäle ausgelöst wurde (Hilz et al., 2000).

Neben den bereits erwähnten metabolischen und transmitterabhängigen Regulationsmechanismen der arteriellen zerebralen Hämodynamik wirkt auch Stickoxid (NO) in den Gefäßen. NO , auch Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF) genannt, ist ein kurzlebiges Radikal, welches sehr reaktionsfreudig ist und in viele biologische Prozesse eingebunden ist, z.B. auch die vaskuläre Hämostase. Neben vielen anderen Effekten im Körper bewirkt es eine Vasodilatation. Dieser Effekt zeigt sich auch an zerebralen Gefäßen (Gentiloni Silveri et al., 2001). Über eine kaskadenartige Aktivierung erreicht das Stickoxid eine verringerte Empfindlichkeit der glatten Muskelzellen gegenüber Kalziumionen und somit eine Relaxation derselben. NO entsteht im Endothel aus L-Arginin, aber auch in der Muskelzelle selbst. Daneben wird es durch Astrozyten, Neurone und perivaskuläre Nerven synthetisiert (Brian et al., 1996).

Tabelle 1.1: An der arteriellen Autoregulation des Gehirns beteiligte Substanzen, ihre Wirkung auf die zerebralen Arterien und ihr Entstehungsort. (¹Hilz et al., 2000; ²Medhora et al., 2001)

Substanz		Gefäßwirkung	Entstehungsort
pCO ₂	erhöht/ erniedrigt	Dilatation/ Konstriktion	Zellulär und extrazellulär
Kalium- Muskelzelle ¹	Ausstrom aus gl.	Dilatation	zellulär
Noradrenalin		Konstriktion	Neurotransmitter
Acetylcholin		Dilatation	Neurotransmitter
NO (Endothelium Derived Relaxing Factor)		Dilatation	Endothel
Calcitonin gene related peptide ¹		Dilatation	Neurotransmitter
Substanz P ¹		Dilatation	Endothel
Endothelin ¹		beides	Endothel
Entzündungsmediatoren ¹		Dilatation	Gewebe
Lipidmetabolite [EETs (Epoxyeicosatrienoic acids)] ²		Muskarinrezeptoren Dilatation	Endothelzellen, Astrozyten

1.3 Bisherige Modelle der zerebralvenösen Hämodynamik und deren Einflussgrößen

Im Vergleich zur zerebral-arteriellen Perfusion existieren nur wenige Daten über die Regulation des zerebral-venösen Blutflusses beim Menschen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass es über lange Zeit hinweg kaum geeignete nicht-invasive Untersuchungsverfahren gab, mit denen venöse Untersuchungen in hoher zeitlicher Auflösung durchführbar waren. Die meisten Erfahrungen stammen daher aus Tierversuchen.

Tierexperimentelle Befunde legen nahe, dass der Fluss im venösen System zum Teil durch das Starling-Resistor-Modell (Permutt & Riley, 1963; Luce et al., 1982) erfasst werden kann. Dieses Modell beschreibt den Fluss in kollabierbaren Röhren in einer diese umschließenden Kapsel in Abhängigkeit von Ein- und Ausflussdruck und dem Druck innerhalb der Kapsel. Das heißt die Determinanten des venösen Ausflusses sind der arterielle Druck, der intrazerebrale Druck und der zerebral-venöse Druck, aus denen sich der zerebrale Perfusionsdruck ergibt. Das Starling-Modell impliziert ebenfalls, dass schnelle

Druckänderungen im arteriellen System nach Dämpfung, die von der Impedanz und somit von der Compliance des Schädels abhängt, auf den Liquor cerebrospinalis übertragen werden (Davson, 1970). Dahingegen führen langsame arterielle Druckänderungen nur zu geringen Liquordruckänderungen, beeinflussen allerdings den venösen Ausflussdruck. Entsprechend sind unter Normalbedingungen die Liquorpulsationen in Phase mit dem arteriellen Puls (Dunbar et al., 1966). Stark erhöhte venöse Drücke führen zu einer direkten Übertragung der venösen Pulswelle auf den Liquor, dessen Pulsation dann zunehmend venösen Charakter annimmt, und eine generalisierte Liquordruckerhöhung erzeugt (Davson, 1970; Sainte-Rose et al., 1989). Der zerebralvenöse Druck kann nicht unter den intrakraniellen Druck fallen und der Fluss ist somit abhängig von der Differenz zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruck und dem intrakraniellen Druck, aber unabhängig von kleineren Spontanveränderungen des Druckes im Sinus sagittalis, wie z.B. nach einem Valsalvamanöver.

Es ergibt sich folglich, dass die „Starling-Resistor-Forces“ Kräfte sind, die die Vene komprimieren. Für aktive Venokonstriktion finden Fang und Mitarbeiter (1996) keine Anhaltspunkte. Rocco und Mitarbeiter berichteten 1997, dass der epidurale und der subarachnoidale Druck eng verwandt sind mit dem Starling-Druck, der vom subarachnoidalen Druck abhängt. Das Starling-Modell gewinnt dadurch besondere Relevanz, dass bei gleichzeitiger Kenntnis der arteriellen und venösen Perfusionsparameter Aussagen über den intrazerebralen Druck möglich sind.

Unter physiologischen Bedingungen besteht ein Druckgefälle zwischen den klappenlosen Hirnvenen und den drainierenden Sinus („venous waterfall“; Nakagawa et al., 1974; Luce et al., 1982), das für den Abfluss des venösen Blutes sorgt. Auch bei gesteigertem intrakraniellen Druck kommt es nicht zu einem Kollaps der Brückenvenen; dieser Befund kann im Starling-Modell vorhergesagt (der transmurale Druck einer Hirnvene ist 0, da sich der intrakranielle und der venöse Druck angleichen) und tierexperimentell belegt werden (Kato & Auer, 1989; Auer, 1977). Das venöse Druckgefälle soll auch im Fall gesteigerten intrakraniellen Drucks bestehen bleiben (Jewell & Osterholm, 1970; Martins et al., 1974), obwohl es zu einer Einschnürung der kortikalen Venen bei Eintritt in den Sinus sagittalis superior in Bereich der Lacunae laterales kommt (Nakagawa et al., 1974). Einzelbeobachtungen beim Menschen deuten allerdings auf einen partiellen Kollaps der Sinus transversi und in einem Teil der Fälle des mittleren Teils des Sinus sagittalis superior bei gesteigertem intrakranielle Druck hin (Jewell & Osterholm, 1970; Martins et al., 1974).

Befunde aus den letzten Jahren belegen, dass das rein mechanische Starling-Modell die Hirnvenenperfusion unangemessen vereinfacht. Tierexperimente konnten zeigen, dass das zerebral-venöse System aktiven Regulationsvorgängen unterliegt: Die elektrische Stimulation der Zervikalganglien führt zu einer Vasokonstriktion pialer Venen bis zu einem Durchmesser von 50 μm (Auer & Johansson, 1980 b; Auer & Johansson, 1981). Dabei ist der Grad der Vasokonstriktion größer als im arteriellen System, besonders bei venösen Gefäßen mit einem Durchmesser über 100 μm . Die zeitliche Latenz der Venokonstriktion zum elektrischen Reiz macht eine bloße passive Venokonstriktion als Reaktion auf eine Arteriokonstriktion unwahrscheinlich, sondern lässt einen aktiven Regulationsvorgang annehmen (Auer et al., 1982).

Entsprechend führt die topische Applikation von Noradrenalin in den Perivaskulärraum zu einer signifikanten, venösen Vasokonstriktion (Auer et al., 1981; Edvinsson et al., 1982 a; Ulrich et al., 1982). Eine adrenerg vermittelte Venokonstriktion konnte auch unter Bedingungen gesteigerten Hirndrucks i.S. eines aktiven Regulationsvorgangs festgestellt werden, die zu einer Verminderung des intrakraniellen Blutvolumens und einer Senkung des intrakraniellen Drucks führt (Auer & Johansson, 1980 a; Auer et al., 1982). Die unter Hyperkapnie tierexperimentell beobachtete Venokonstriktion ist wahrscheinlich sympatho-adrenerg vermittelt, also kein direkter Effekt der perivaskulären pCO_2/pH -Änderung, wie es bei den Arterien (Stolz, 1993, McCulloch et al., 1982) der Fall ist, die unter diesen Bedingungen eine Arteriodilatation zeigen. Andere Substanzen wurden ebenfalls gefunden, die einen aktiven Einfluss auf die zerebralen Venen haben (Tabelle 1.2).

Tabelle 1.2: Wirkung verschiedener Substanzen auf die zentralen Venen im Tierexperiment. (¹McCulloch et al.; 1982, Stolz, 1993 ; ²Edvinsson et al., 1982 a/b ; ³MacKenzie et al., 1977 ; ⁴Auer, 1981 ; ⁵Asgeirsson et al., 1995)

Substanz		Zerebralvenöse Wirkung
pCO ₂	erhöht/ erniedrigt	Dilatation/ Konstriktion
Noradrenalin		Konstriktion
Kalium ¹		kein Effekt
Substanz P ²		Dilatation
Vasoaktives-intestinales-Peptid ²		Dilatation
5-Hydroxytryptamin ³		Dilatation
Kalziumantagonist Nifedipin ⁴		Dilatation
Kalziumantagonist Nimodipin ⁴		kein Effekt
Dihydroergotamin ⁵		Dilatation

Die funktionelle Untersuchung des zerebralen Venensystems war lange Zeit dem Tierexperiment vorbehalten. Schon die ersten Untersuchungen von Aaslid und seinen Mitarbeitern (1991) am Menschen zeigten anhand der Veränderungen der zerebralen Zirkulation auf Hypo- und Hyperventilation, dass die Resultate tierexperimenteller Untersuchungen pialer Arterien und Venen nicht in vollem Umfang auf den Menschen übertragbar sind.

1.4 Die transkranielle Dopplersonographie

Die transkranielle Dopplersonographie (TCD) hat einen großen Stellenwert für Diagnostik und Forschung in der Neurologie. Dies gilt im Besonderen für die intrakranielle Gefäßdiagnostik. Bildgebende Verfahren liefern zwar viele Informationen über den Gefäßstatus, aber sie haben entscheidende Nachteile:

- ♦ Die Angiographie ist invasiv und ist mit einer prozeduralen Morbidität und Mortalität verknüpft. Daneben ist sie nicht geeignet zur langfristigen hämodynamischen Überwachung.

- ◆ Die MRT-Angiographie enthält keine Information über Flussrichtung und Flussgeschwindigkeit, wenn Time-of-Flight-Technik angewandt wird. Die Phasenkontrast-Angiographie ist in der Regel sehr aufwendig.
- ◆ Für die CT-Angiographie wird Kontrastmittel benötigt, das neben den unter dem Punkt MRT-Angiographie geschilderten Nachteilen zusätzlich das Allergie-Risiko birgt mit der Gefahr einer allergischen Schockreaktion.

Die TCD ist ein funktionelles Untersuchungsverfahren, das in der Lage ist, Änderungen der Blutflussgeschwindigkeit durch sich ändernde äußere Bedingungen zeitlich in engem Zusammenhang darzustellen. Die hohe zeitliche Auflösung, die Nichtinvasivität und die fast unbegrenzte Messzeit bringen Möglichkeiten, die andere Verfahren nicht bieten. Des Weiteren ist mit der TCD eine preiswerte, nicht-invasive und mobile Messung möglich, was einen entscheidenden Vorteil für die unkomplizierte und schnelle Anwendung bringt. Aus diesen Überlegungen heraus wurde die TCD als das geeignetste Verfahren zur Durchführung der vorliegenden Studie gewählt.

1.4.1 Hintergrund

1982 wurde erstmals die funktionelle Untersuchung der Hirnarterien mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) durch Aaslid beschrieben (Aaslid et al., 1982). Es ist zu beachten, dass es sich nicht um ein bildgebendes Verfahren handelt, also ein Verfahren, das die Struktur und Anatomie der Hirngefäße darstellt, sondern um eine funktionelle Untersuchungstechnik. Es werden ausschließlich Blutflussgeschwindigkeiten in den Gefäßen registriert. Dieser Untersuchungsmethode liegt der sogenannte Dopplereffekt zugrunde, der von dem Astronomen C. Doppler 1843 in Prag erstmals beschrieben wurde und im folgenden Kapitel näher erläutert wird.

Die TCD hat sich in der Klinik durch ihre gute Reproduzierbarkeit, die Nichtinvasivität und ihre Anwendbarkeit am Krankenbett als diagnostisches Standardverfahren insbesondere bei Hirninfarktpatienten etabliert. In der Forschung bietet die TCD besondere Vorteile durch ihre Nichtinvasivität, die hohe zeitliche Auflösung und die Möglichkeit, andere physiologische Parameter zeitgleich mit dem Dopplerfrequenzspektrum zu registrieren. Es wird weiterhin kein Kontrastmittel oder Marker benötigt. Bei der Anwendung muss sich der Untersucher im Klaren darüber sein, dass kein Volumenfluss gemessen wird, sondern

Blutflussgeschwindigkeiten (BFG). Es müssen verschiedene Voraussetzungen erfüllt sein, damit eine Transformation von BFG-Messungen auf den Volumenfluss hin geschehen kann. Eine wichtige Annahme hierbei ist, dass der Gefäßdurchmesser der zerebralen Gefäße während der Messung konstant bleibt. Diese Annahme ist in jedem Fall für die Sinus gerechtfertigt, da deren Wände aus den starren Durablättern bestehen.

Für den arteriellen Schenkel gilt, dass mit der TCD nur die Gefäßhauptstämme des Circulus Willisi erfasst werden, also nicht die Arteriolen. Wie oben bereits erwähnt, schwankt deren Gefäßdurchmesser und damit der der ACM um bis zu 10 %.

1.4.2 Grundlagen

Die Geschwindigkeit der Strömung des Blutes kann mittels des sogenannten Dopplereffektes erfasst werden: Trifft eine Schallwelle auf ein bewegtes Objekt, an dem sie reflektiert wird, dann erfährt die reflektierte Schallwelle eine Frequenzverschiebung in Abhängigkeit von der Bewegungsgeschwindigkeit und -richtung des Reflektors. Im Bereich des vaskulären Ultraschalles stellen die Erythrozyten die bewegten Objekte dar und dienen als Schallreflektoren. (Diehl & Berlitt, 1996).

Die Beziehung zwischen Frequenzverschiebung und Blutflussgeschwindigkeit resultiert aus folgender Gleichung:

$$\Delta f = (2 \cdot v \cdot f \cdot \cos \alpha) / c$$

Δf : Dopplershift (kHz)

v : Objektgeschwindigkeit (cm/s)

c : Schallgeschwindigkeit (m/s)

α : Winkel zwischen Schallstrahl und Blutflussrichtung

f : Frequenz (bpm)

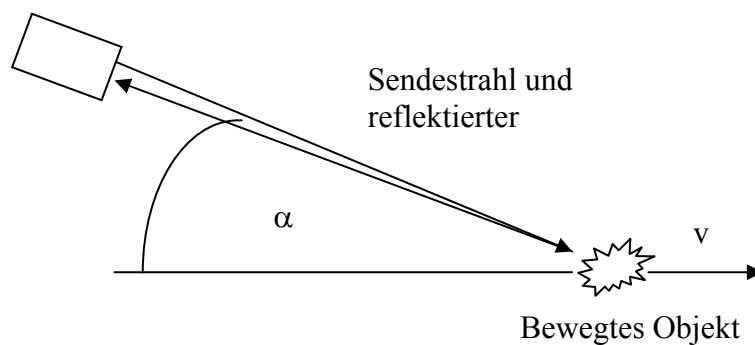


Abbildung 1.5: Der Dopplershift hängt vom Winkel α zwischen der Richtung des Schallstrahls und des Objektes ab.

In der transkraniellen Dopplersonographie wird ausschließlich die Pulsed-Wave-Dopplersonography, der „pw-Doppler“, verwandt, bei der in regelmäßigen Abständen kurze Wellenzüge, sogenannte „Bursts“, ausgesandt und von der gleichen Sonde die reflektierten Wellen erfasst werden. Die maximal erfassbare Flussgeschwindigkeit (Nyquist-Grenze) wird beschränkt durch die Begrenzung der Pulsrepetitionsfrequenz (PRF). Beim Überschreiten der Nyquist-Grenze kommt es zum sogenannten Aliasing-Effekt, welcher im Dopplerbild daran erkannt wird, dass Frequenzen oberhalb der Nyquist-Grenze abgeschnitten werden und am unteren Rand des Spektrums wieder erscheinen, wie dies aus Abbildung 1.6 hervorgeht.

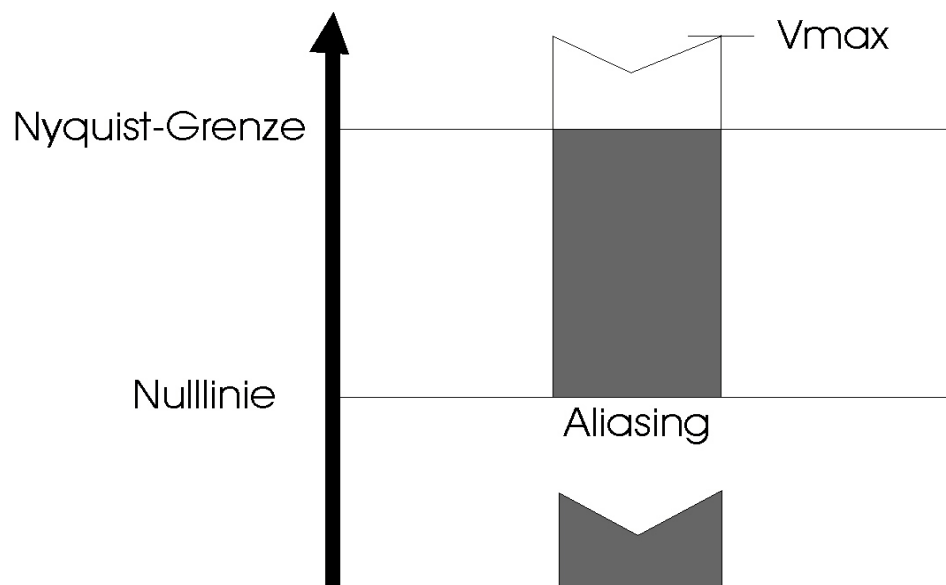


Abbildung 1.6: Darstellung des Aliasing-Effekt. Wenn die Flussgeschwindigkeit die Nyquist-Grenze übersteigt, stellt sich der Teil über dieser Grenze unterhalb der Nulllinie dar.

Die Nyquist-Grenze berechnet sich aus dem Kehrwert der Pulsrepetitionsfrequenz, d.h. der kleinsten Frequenz, die vorliegen darf, damit ein und der selbe Sende- und Empfangskristall in der Sonde das Signal noch erfassen kann.

$$\text{Nyquist-Grenze} = 1 / \text{PRF}$$

PRF= Pulsrepetitionsfrequenz

1.4.3 Praktische Durchführung der transkraniellen Dopplersonographie

Bei intrakraniellen Gefäßen geht man auf Grund der anatomischen Verhältnisse bei Beschallung durch die Temporalschuppe von einem Beschallungswinkel α bis zu 30° aus. Unter dieser Voraussetzung ist $\cos \alpha > 0,87$ und der Fehler bei der Geschwindigkeitsberechnung kleiner als 13 %.

Nach der Formel

$$v = (\Delta f \cdot c) / 2 \cdot f$$

und einer Schallgeschwindigkeit im Hirngewebe von $c = 1560 \text{ m/s}$ und einer Sendefrequenz von $f = 2 \text{ MHz}$ kann die cerebrale Blutflussgeschwindigkeit (CBFV) vereinfacht errechnet werden:

$$v = 39 \cdot \Delta f$$

Bei einer Dopplerfrequenzverschiebung von 1 kHz beträgt die CBFV also ca. 40 cm/s (Diehl & Berlitt, 1996).

1.4.4 Der Zusammenhang zwischen Blutflussgeschwindigkeit und Blutfluss

Zu der Beurteilung der Autoregulation durch die Dopplersonographie muss berücksichtigt werden, dass mit einer Änderung der Blutflussgeschwindigkeit eine nicht lineare Änderung des Flussvolumens pro Zeiteinheit (Kontos, 1989; Aaslid et al., 1989) einhergehen kann. Bei einer Geschwindigkeitsänderung in einem Blutgefäß kann auf eine Kaliberänderung des beschallten Gefäßes oder auf die Änderung des Gesamtdurchmessers und –widerstandes des nachgeschalteten Gefäßbettes geschlossen werden (Hilz et al., 2000). Daneben können auch Kollateralen eine Flussänderung hervorrufen.

Das beschallte Segment der ACM hat keine bedeutenden Anastomosen, da es sich distal des Circulus arteriosus Willisii befindet. Auch ist eine Umverteilung des Blutes in verschiedene Gefäßregionen unter den Autoregulationsmanövern unwahrscheinlich, da verschiedene intrakranielle Gefäßregionen, wie die Arteriae cerebri mediae et posteriores, gleichermaßen von den Manövern beeinflusst werden (Aaslid et al., 1989).

Unter anderem wurde in tierexperimentellen Untersuchungen festgestellt, dass sich der Durchmesser des beschallbaren Teils der ACM nicht wesentlich während den Autoregulationsmanövern ändert. Diese Beobachtung deutet auf eine Blutflussänderung im nachgeschalteten Gefäßbett hin bei einer Änderung der Blutflussgeschwindigkeit in der ACM (Hilz et al., 2000).

Im Sinus rectus finden wir andere Bedingungen vor. Der Sinus rectus hat weder flexible Wände noch Kollateralen, durch die Blut abfließen könnte. Somit ist er selbst nicht regulatorisch tätig. Die beobachteten Veränderungen der venösen Flussgeschwindigkeit im Sinus rectus spiegeln entweder die Änderungen des vorgeschalteten venösen Bettes wider oder sind eine Reaktion auf folgende flexible Ableitewege, wie die Vena jugularis.

1.5 Hämodynamik bei Veränderungen des Unterkörperumgebungsdruckes

Bei der Anwendung von negativem und positivem Lower Body Pressure [Lower Body Negative Pressure (LBNP) und Lower Body Positive Pressure (LBPP)] wird Blutvolumen gerichtet im Körper verschoben. Im nächsten Abschnitt werden die physiologischen Veränderungen bei dieser Volumenverschiebung näher besprochen.

1.5.1 Die Verteilung des Blutvolumens im Körper

Das Blutvolumen ist ungleich auf das arterielle und das venöse System verteilt. Über 80 % des Blutvolumens wird in der venösen Strombahn gehalten (Mellander & Johansson, 1968), allerdings ist dies kein statischer Prozess, sondern unterliegt physiologischen Anpassungen an die jeweiligen Gegebenheiten der globalen Hämodynamik. So kann Blut aus den Kapazitätsgefäßen unter bestimmten Bedingungen in herznahe, zentrale Gefäßabschnitte verlagert werden. Unter den zentralen Gefäßabschnitten versteht man die Lungenstrombahn und den linken Ventrikel in der Diastole (Saborowski, 2001). Das zentrale Blutvolumen umfasst maximal 900 ml. Dahingegen rechnet man zum intrathorakalen Blutvolumen das zentrale Blutvolumen, das Volumen des rechten Herzens und der intrathorakalen Venen. Das intrathorakale Blutvolumen ist von der Körperposition abhängig und beträgt im Liegen ungefähr 25-30 % des im Niederdrucksystem vorhandenen venösen Gesamtvolumens, also etwa 1500 ml. Das intrathorakale Kompartiment übernimmt die Aufgabe eines Ausgleichsreservoirs, dem große Blutmengen entnommen oder dort gespeichert werden können. Dieses Ausgleichsreservoir besteht aus den thorakalen Kapazitätsgefäßen, die sich durch geringe vegetative Innervation und große Dehnbarkeit auszeichnen. Bei einem angenommenen Blutvolumen von insgesamt 5000 ml, befinden sich 3500 ml davon folglich in den extrathorakalen Kompartimenten. Da gleichbleibend 15 % des Herzzeitvolumens vom Gehirn beansprucht werden und das Herzzeitvolumen ungefähr 5000 ml/min. beträgt, kann mit einem ungefähren intrakraniellen Blutfluss von 750 ml/min beim gesunden Menschen gerechnet werden, was sich mit experimentellen, nichtinvasiven Messungen beim Menschen gut deckt.

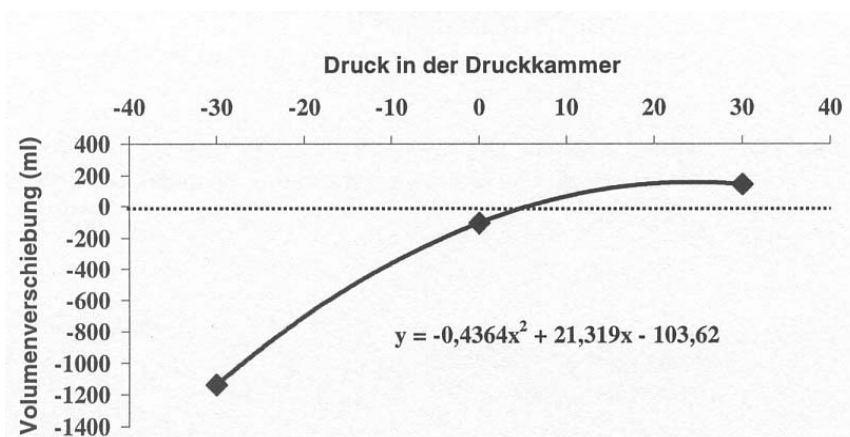


Abbildung 1.7: Thorakales Volumen als Funktion des Kammerdruckes: Blutvolumenverschiebung bei LBNP (-30 mmHg), bei atmosphärischem Druck und bei LBPP (+30 mmHg). Bei LBNP verringert sich das thorakale Blutvolumen, bei LBPP steigt es an (aus: Saborowski, 2001).

Bei einer orthostatischen Lageänderung des Körpers oder bei der Anwendung von LBP wird Blutvolumen zugunsten des thorakalen Blutvolumens verschoben oder dem thorakalen Volumen entzogen. Mit einem erhöhten intrathorakalen Blutvolumen steigt der zentrale Venendruck und mit diesem auch der Widerstand, gegen den der venöse Ausstrom aus dem Gehirn erfolgen muss.

1.5.2 Lower Body Negative Pressure

Es existieren zahlreiche Studien, bei denen bestimmte Körperpartien einem erniedrigten atmosphärischen Druck ausgesetzt wurden. Grundsätzlich muss man zwischen zwei Gruppen von Studien unterscheiden. Zum einen gibt es Studien, die nur begrenzte Körperpartien einem Unterdruck aussetzten, zum anderen Studien, die den gesamten Unterkörper von der Hüfte abwärts (Lower Body Negative Pressure: LBNP) dem negativen Druck aussetzten.

Die erste Gruppe schließt die Studien ein, die den Druck z.B. am Unterarm, an der Hand, am Unterschenkel, Fuß oder am Nacken anwandten. An dieser Stelle möchte ich nicht weiter auf diese Methoden eingehen, da sie für die vorliegende Arbeit nicht relevant sind.

Um so mehr interessiert die zweite Gruppe, bei der LBNP oder LNP verwandt wurden. Erste Untersuchungen wurden in den frühen 60er Jahren des 20. Jahrhunderts auf die Beobachtung hin unternommen, dass zwischen dem Effekt des LBNP und den Effekten nach Orthostase und 70° Aufwärtsskipung des Kopfes [Head-up Tilt (HUT)] Ähnlichkeiten bestehen. Hinzu kam, dass die Raumfahrt den LBNP als Forschungsmedium erkannte, da die Methode von der Gravitation unabhängig ist. Da mit LBNP der zentrale Blutfluss kontrolliert reduziert werden

kann, eignet sich die Methode ebenfalls zur Erforschung der Hypovolämie während eines Blutungsschocks.

LBNP verursacht ein Ansammeln des Blutes in den Kapazitätsgefäßen (Venen) der Beine („pooling“). Durch das Pooling in den Venen zirkuliert weniger Blut im Zentrum des Körpers. Des Weiteren löst LBNP verschiedene neurozirkulatorische und humorale Reflexe aus, die durch Kompensation der neu entstandenen Situation im Körper die Perfusion von Herz und Gehirn gewährleisten. Musgrave und Mitarbeiter maßen 1969 ein venöses Pooling von 0,5 bis 0,6 Liter bei einem LBNP von -40 mmHg mit Hilfe eines Wasser-Plethysmographen. Mithilfe der Thoraximpedanzmessung unter identischen Bedingungen wie in der vorliegenden Studie konnte Saborowski (2001) zeigen, dass ein LBNP von -30 mmHg eine Volumenverschiebung von ca. 930-1000 ml aus dem Thorax heraus induziert.

Bei der Erhöhung des negativen Druckes auf -50 bis -80 mmHg werden regelmäßig Synkopen auch bei gesunden Probanden beobachtet (Murray et al., 1968). Bei niedrigeren Drücken (bis zu -40 mmHg) wurden bei gesunden Probanden kaum Synkopen ausgelöst. Sofern diese auftraten, wurden sie auf andere Reize in der Versuchsanordnung zurückgeführt, so z.B. auf die ungewohnte Umgebung und/oder invasive Messungen (Wolthuis et al., 1973). Des Weiteren ist der Abfall des systolischen Blutdruckes unter LBNP ein bekanntes Ereignis, während der diastolische Druck variabel auf LBNP anspricht.

Unter LBNP wird das Zwerchfell nach caudal verschoben. Das hat zum einen den Effekt, dass sich die elektrische Herzachse im EKG verschiebt und zum anderen die ventilatorischen Parameter in der Weise verändert werden, als wenn sich ein Proband aus dem Liegen heraus in den Stand aufrichtete. Das Blut verteilt sich in der Lunge wie bei stehenden Personen, d.h. die basalen Anteile werden vermehrt durchblutet.

Interessant, besonders im Hinblick auf die vorliegende Arbeit, sind die Ergebnisse zur zerebralen Zirkulation während LBNP. Wolthuis et al. (1973) führten die ersten Pionierstudien zur zerebralen Hämodynamik unter LBNP durch. Die Aktivität von an Plasma gebundenem Iod¹³¹, gemessen über dem Schädel, verringerte sich um 7 % bei einem LBNP von -40 mmHg, was bedeutet, dass sich die zerebrale Durchblutung bei diesem Manöver um 7 % verringert.

Eine klinische Anwendung von LBNP wurde mehrfach versucht, hat sich allerdings nicht in der Routine durchgesetzt. So wurde bei bettlägerigen Patienten ein niedriger LBNP über einige Stunden am Tage hinweg angewandt, um Orthostasebedingungen zu simulieren. Damit sollte erreicht werden, dass sich Patienten nach einem längeren Aufenthalt im Bett schneller erholen. In der Geburtshilfe konnte die erste Phase der Wehen enorm verkürzt und die Wehenschmerzen gelindert werden. In der Neurochirurgie versuchte man mit LBNP eine relative Blutverminderung im Operationsfeld zu erreichen, vor allem bei Operationen, bei denen eine Kopfhochlagerung nicht möglich war.

1.5.3 Lower Body Positive Pressure

LBPP wird wesentlich seltener in der Forschung verwendet als LBNP, da es schwieriger ist, eine Druckkammer zu konstruieren, die dem Überdruck standhält und dennoch für Versuche am Menschen zugelassen ist.

In den letzten Jahren wurde LBPP in folgenden Forschungsfeldern verwandt: Erstens wurden Untersuchungen zur Gravizeption durchgeführt, die besonders für die Raumfahrt von Bedeutung sind. Zweitens wurden Versuche zu Wirkmechanismen der Barorezeptoren im Karotissinus im Vergleich zu den intramuskulären Barorezeptoren durchgeführt und drittens sind die Studien zur hämodynamischen, zur pulmonalen und zur renalen Regulation zu nennen.

LBPP wurde neben der Kopftieflage [Head Down Tilt (HDT)] um 6° als ein Mittel der Wahl angesehen, um Schwerelosigkeit zu simulieren. Da allerdings der Überdruck auf den Unterkörper das Problem aufweist, Barorezeptoren in den Muskeln zu aktivieren und somit eine Verfälschung der Ergebnisse hervorzurufen, gilt HDT heute als das bessere Verfahren, Schwerelosigkeit zu simulieren. Unter HDT werden nur die kardiopulmonalen Barorezeptoren angeregt (Fu et al., 2000 & 1999). Dennoch können mit Hilfe des LBPP Informationen über die Lagewahrnehmung erlangt werden. So zeigt sich in Studien mit LBPP und HDT, sowie LBNP und HUT, dass das kardiovaskuläre System einen entscheidenden Einfluss auf die Lagewahrnehmung des Körpers hat, woran sowohl das Otolithenorgan als auch die Flüssigkeitsverteilung im Körper beteiligt sind (Vaitl et al., 2002 & 1997).

Unter LBPP können folgende kardiopulmonale Effekte beobachtet werden: Der zentrale Venendruck erhöht sich infolge des vermehrten thorakalen Blutvolumens unter LBPP. Durch

Aktivierung der intramuskulären Barorezeptoren in den Beinen erhöht sich der mittlere arterielle Blutdruck, während die Herzfrequenz konstant bleibt (Shi et al., 1993; Nishiyasu et al., 1998). Die intramuskulären Barorezeptoren scheinen eine entgegengesetzte Wirkung zu den kardiopulmonalen Barorezeptoren zu haben (Shi et al., 1997). Zudem sinkt unter LBPP sowohl die Vitalkapazität der Lunge als auch das maximale expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV1), während die pulmonale Compliance sich nicht ändert (Coast et al., 1998). Unter LBPP findet sich weiterhin eine signifikante Erhöhung des effektiven renalen Plasmaflusses und der renalen exkretorischen Funktion, ähnlich wie dies in der frühen Zubettgephase beobachtet wird (Geelen et al., 1989)

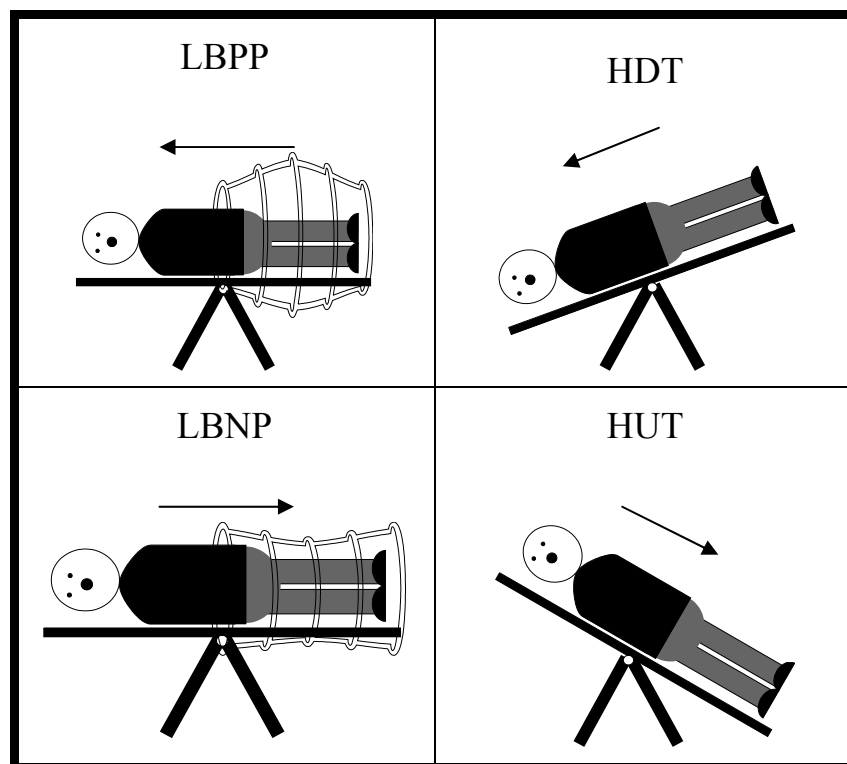


Abbildung 1.8: Richtung der Flüssigkeitsverschiebung bei LBPP (oben links), LBNP (unten links), bei HUT (oben rechts) und HDT (unten rechts)

1.6 Bekannte hämodynamische Veränderungen unter Kipptischmanövern

Der Einfluss der Lage des Körpers auf die zerebrale Durchblutung wurde in einigen Studien bereits untersucht und beschrieben. So stellten Cencetti und Mitarbeiter 1997 fest, dass unter einer Kopfhochlage von 60° sowohl der mittlere arterielle Blutfluss des Gehirns, als auch der endexpiratorische CO₂-Partialdruck gegenüber einer liegenden Position signifikant abfallen, wobei eine signifikante Verbindung zwischen diesen beiden Werten beschrieben wurde.

1990 beobachteten Werner und Mitarbeiter bei gesunden Probanden mit normaler Kreislaufregulation unter Kopfhochlage eine 11 %ige Reduktion der mittleren maximalen arteriellen Flussgeschwindigkeiten mit darauf schnell erfolgender Erholung gegenüber der liegenden Position. Die zeitgleiche Abnahme des Widerstandsindex interpretierten sie als Hinweis auf eine intakte Autoregulation.

Nachgewiesenermaßen stimuliert die Kopftieflage die renale Flüssigkeits- und Natriumausscheidung, während unter Kopfhochlage, also unter einer zerebralen Hypovolämie, der entgegengesetzte Effekt eintritt (Norsk, 1992).

1.7 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Durch den Mangel geeigneter Untersuchungsverfahren existieren bisher nur wenige Daten zur Regulation der zerebral-venösen Perfusion beim Menschen. Kenntnisse der physiologischen Regulation sind aber notwendig, um die derzeit von verschiedenen Arbeitsgruppen erhobenen Befunde bei verschiedenen Krankheitsbildern einordnen und interpretieren zu können. Zu diesen Krankheiten zählen insbesondere die zerebrale Venenthrombose (Stolz et al., 1999; Valdueza et al., 2000) und intrakranielle Raumforderungen (Stolz et al., 2001).

Im einzelnen sollten folgende Fragen geklärt werden:

1. Durch Änderungen des Unterkörperumgebungsdruckes wird eine Verschiebung des venösen Blutes im Thoraxraum und damit Änderungen des thorakalen Venendruckes induziert, was unmittelbar Einfluss auf den zerebral-venösen Ausstrom nehmen sollte. Es stellt sich die Frage, wie das zerebrale Venensystem auf Änderungen des intrathorakalen Venendruckes reagiert.
2. Da anzunehmen ist, dass eine Orthostasereaktion und deren Gegenteil (HUT und HDT) ebenfalls den intrakraniellen venösen Ausstromwiderstand verändert, sollte dieser Effekt systematisch untersucht werden.
3. Eine weitere Frage bestand darin, welchen Effekt eine Kombination aus Orthostase und Änderung des thorakalen Venendruckes durch Änderung des Unterkörperumgebungsdruckes auf den intrakraniell-venösen Ausstrom hat. Kann ein additiver oder nicht-additiver Effekt beobachtet werden?

4. Welche Effekte üben die Änderung des Unterkörperumgebungsdrucks und die Orthostase auf das intrakraniell-arterielle, im Vergleich zum venösen System aus?
5. Änderungen des intrakraniell-venösen Blutvolumens lösen Änderungen der intrakraniellen Volumencompliance aus. In Abhängigkeit von der intrakraniellen Compliance sollten sich Veränderungen der venösen Pulsamplitude und ggf. der Phasenlage der arteriellen und der venösen Pulsation ergeben.
6. Nicht alle Personen weisen geeignete temporale und okzipitale Schallfenster auf. Die Daten der im Vorlauf der Versuchsreihe untersuchten Personen hinsichtlich ihres Alters, Geschlechtes, Kopfumfanges und ihrer Größe, sollten Aufschluss darüber geben, ob es Parameter gibt, die eine Auswahl der Probanden erleichtern.

2 Probanden und Methodik

2.1 Probanden

Insgesamt wurden Daten von 19 gesunden Probanden (5 Männer und 14 Frauen), die zum größten Teil aus der Studentenschaft rekrutiert wurden, in der vorliegenden Studie ausgewertet.

Einschlusskriterien waren das Vorhandensein je eines geeigneten temporalen und eines okzipitalen akustischen Schallfensters, um eine stabile Ableitung des Dopplersignals aus der Arteria cerebri media und dem Sinus rectus zu gewährleisten.

Dazu mussten zunächst insgesamt 41 Probanden auf das Vorhandensein der entsprechenden akustischen Schallfenster hin untersucht werden. Wie in Tabelle 2.1 ersichtlich, besaßen 40 Probanden (97,6 %) ein ausreichendes temporales Schallfenster, während ein okzipitales Schallfenster nur 24 Probanden aufwies (58,5 %).

Tabelle 2.1: Das Vorhandensein eines Schallfensters bei den getesteten Probanden. N: Anzahl der Probanden

	Temporal	Okzipital	N
	+	+	24
	+	-	14
	-	+	1
	-	-	2
Gesamt			41

Ausschlusskriterien waren das Vorliegen relevanter Vorerkrankungen, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, einschließlich der arteriellen Hypertonie, sowie von Nierenerkrankungen und von Leisten-, Narben- oder Nabelbrüchen, die durch die Druckeinwirkungen auf den Unterkörper ein mögliches Risiko darstellen könnten. Drei Frauen gaben vor Versuchsbeginn eine behandelte Schilddrüsenfunktionsstörung an, die als nicht risikobehaftet eingestuft wurde.

Von den 24 Probanden mit ausreichenden Ultraschallbedingungen wurden weitere 5 Versuchsteilnehmer aus folgenden Gründen ausgeschlossen: Ein Proband brach den Versuch vorzeitig ab, nachdem er sich über kolikartige Schmerzen im Abdomen beklagte, die auf den

zu engen Latexrock zurückgeführt wurden und sofort verschwanden, als er von diesem befreit wurde. Weitere 4 Versuchspersonen konnten aus logistischen und terminlichen Gründen nicht untersucht werden.

Die demographischen und biometrischen Daten der eingeschlossenen 19 Probanden sind in Tabelle 2.2 zusammengefasst.

Tabelle 2.2: Biometrische Daten der gemessenen Stichprobe.

<i>N</i> = 19 (w: 14; m: 5)	<i>Mittelwert</i> ± <i>sd</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Alter [Jahre]	26,2 ± 4,1	22,00	39,00
Größe [cm]	172,5 ± 6,8	160,00	186,00
Gewicht [kg]	65,5 ± 10,06	51,00	85,00
Kopfumfang [cm]	56,1 ± 1,68	52,00	59,00

In jedem Fall wurden die Probanden eingehend über den Versuchsablauf aufgeklärt und erteilten ihr Einverständnis an der Studie schriftlich. Jeder Versuchsteilnehmer wurde darauf hingewiesen, dass ein Versuchsabbruch jederzeit möglich ist.

Für das Versuchsvorhaben lag die Zustimmung der Ethikkommission des medizinischen Fachbereichs der Justus-Liebig-Universität vor.

2.2 Die Druckkammer

Die in der vorliegenden Studie verwandte Druckkammer wurde im Institut für Klinische und Physiologische Psychologie der Justus-Liebig-Universität in Gießen entwickelt. Durch die freundliche Genehmigung der Nutzung durch den Institutsleiter Professor Dr. D. Vaitl wurde diese Studie erst möglich.

Die Druckkammer bestand aus zwei Wänden und einer Folie (Polyurethan, PUR), die eine Röhre bildeten. Fünf Titanringe zwischen den Wänden stellten die Stabilität der Röhre her, die ein Kollabieren der Röhre bei Unterdruck und ein Aufblähen derselben bei Überdruck verhinderten. Die Druckkammer hatte eine Länge von 116 cm und einen Außendurchmesser von 63 cm. Durch die Folie stellte die Kammer eine flexible Röhre dar, die problemlos am

Fußende zusammengeschoben werden konnte, um dem Probanden das Einsteigen zu erleichtern.

Der Proband lag mit den Beinen bis zur Hüfte, genauer bis zur Spina iliaca superior, in der Druckkammer. In dieser Kammer befand sich ein gepolstertes Brett, auf dem der Proband lag. Dieses Brett wurde durch einen Styroporblock außerhalb der Kammer fortgesetzt, welcher den Oberkörper und Kopf des Probanden unterstützte. Der Proband lag mit ausgestreckten Beinen auf seiner rechten Seite und stieß mit seinen Sohlen an eine Platte, die ihm Halt gab, wenn der Tisch gekippt wurde. Diese Platte war höhenverstellbar, so dass die Druckkammer der Körpergröße des Probanden angepasst werden konnte. Ein Latexrock, den der Proband vor dem Versuch anzog, lag eng um die Hüfte des Probanden und wurde um das Ende der Druckkammer gespannt. Danach wurde dieser Latexrock mit festen Riemen an der ovalen Öffnung der Kammer umschlossen, damit keine Luft entweichen konnte oder der Latexrock plötzlich durch den aufgebauten Druck von der Halterung absprang.

Durch einen Motor konnte in der Druckkammer sowohl ein atmosphärischer Unterdruck als auch ein atmosphärischer Überdruck erzeugt werden. In der vorliegenden Studie wurden 30 mmHg Überdruck und -30 mmHg Unterdruck verwendet. Am Fußende der Kammer war ein Überdruck- und ein Unterdruckventil angebracht, um den Probanden vor zu hohem Druck zu schützen.



Abbildung 2.1 : Druckkammer und Kipptisch bei Überdruck und Head-down Tilt, rechts im Bild das Dopplergerät



Abbildung 2.2: Druckkammer und Kipptisch bei Unterdruck und in der Horizontalen

2.3 Kipptisch

Die Druckkammer war auf einem Kipptisch befestigt, der sich elektronisch gesteuert in Kopfhochlage (Head-up Tilt [HUT]) und in Kopftieflage (Head-down Tilt [HDT]) einstellen ließ. Der Kippwinkel wurde vom Versuchsleiter eingestellt. Die Kippbewegung wurde innerhalb von 10 Sekunden durchgeführt. Zur Kontrolle des Winkels war ein Winkelmesser direkt am Tisch befestigt.

Auf Höhe der Crista iliaca superior, d.h. dem Körperschwerpunkt, lag der Proband in Rechtsseitenlage auf der Achse des Kipptisches. Der Tisch wurde in der vorliegenden Studie fußwärts bis zu einem Winkel von 30° gekippt, kopfüber bis zu einem Winkel von -20° .

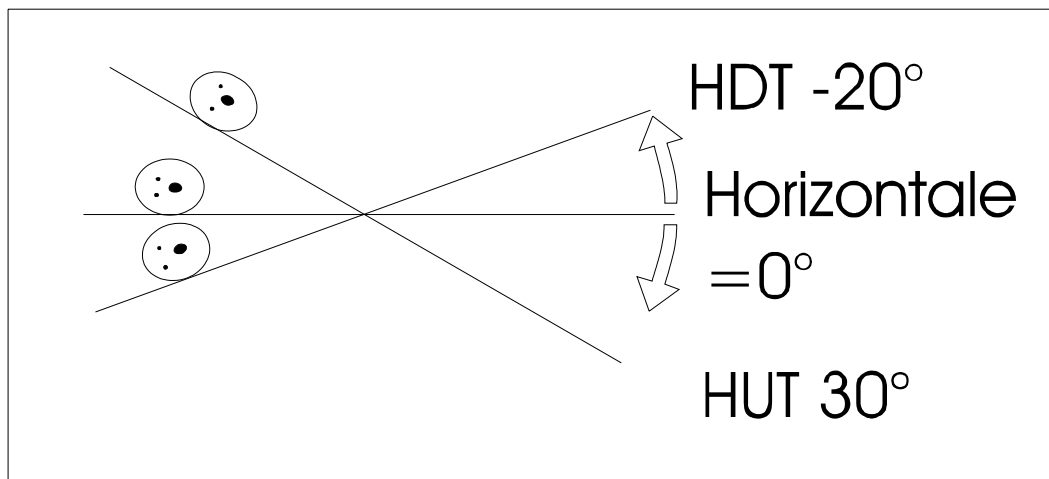


Abbildung 2.3: Die Winkelbezeichnungen für Head-up und Head-down Tilt (HUT und HDT)

2.4 Transkranielle Ableitung des Doppler-Signals

Für die vorliegende Studie wurde ein pw-Dopplergerät (DWL, Elektronische Systeme GmbH, Sipplingen, Deutschland) verwendet. Dieses Gerät war mit einer Software zur kontinuierlichen Aufzeichnung der Signale (TCD-7 Software) ausgestattet. Zur Ableitung der Dopplersignale wurden Sonden mit einer Frequenz von 2 MHz verwendet.

Die Aufzeichnung der Analog-Signale erfolgte mit einer im Dopplergerät integrierten Analog/digital-Wandlerkarte mit einer Abtastrate von 57,4 Hz. Die digitalisierten Signale wurden dann in ASCII-Dateien ohne vorherige Filterung überführt und dann mit einem eigens für den Versuch entwickelten Programm (Digitaler Signalprozessor DSP, Prof. Dr. O. Hoffmann, Fachhochschule Gießen-Friedberg) ausgewertet.

2.4.1 Ableitebedingungen für die Arteria cerebri media

Die A. cerebri media (ACM) wurde über das temporale akustische Schallfenster abgeleitet, welches sich kranial des Arcus zygomaticus und 1-3 cm präaurikulär befindet. Die ACM ist mit hoher Zuverlässigkeit identifizierbar durch folgende Kriterien: Die Beschallungstiefe variiert zwischen 45 und 60 mm mit einer Flussrichtung auf die Sonde hin. Die Strömungsgeschwindigkeit beträgt im Liegen und bei Personen zwischen 21 und 35 Jahren systolisch zwischen 100 und 115 cm/s und diastolisch zwischen 42 und 52 cm/s (Baumgartner et al., 1993; Baumgartner et al., 1995; Martin, et al., 1994; Schöning & Walter, 1992; Schöning et al., 1993; Bartels & Flügel, 1994). Ein geeignetes temporales Schallfenster ist mit

zunehmendem Alter seltener vorhanden und zeigt eine Geschlechtsabhängigkeit; ein insuffizientes Schallfenster wird häufiger bei Frauen als bei Männern gefunden (Marinoni et al., 1997).



Abbildung 2.4 : Temporales Schallfenster

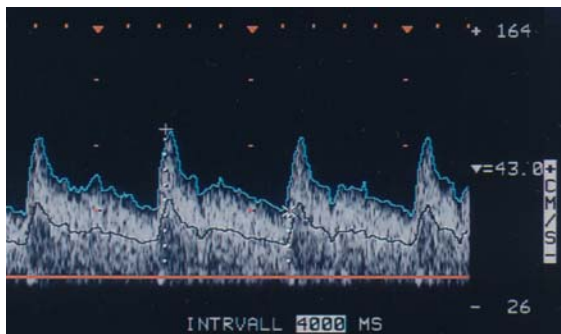


Abbildung 2.5: Signalbeispiel für ACM

2.4.2 Ableitebedingungen für den Sinus rectus

Für die Ableitung des Dopplerfrequenzspektrums aus dem Sinus rectus wurde ein in der Routinediagnostik nicht übliches okzipitales akustisches Schallfenster verwendet, das im Durchschnitt mit einer Häufigkeit von bis zu 90 % bei Frauen und 75 % bei Männern im Alter von 20-39 Jahren zu finden ist (Baumgartner, Arto et al., 1997). Bei der vorliegenden Studie fanden wir nur bei 58,5 % der vorab dopplersonographisch untersuchten Probanden ausreichende Schallbedingungen. Diese niedrige Rate im Vergleich zu den Daten von Baumgartner und Mitarbeitern liegt an der notwendigen Stabilität des Dopplersignals, die für das Experiment sehr hoch sein musste. Das okzipitale Knochenfenster liegt 1-2 cm kranial und 1-2 cm lateral der Protuberantia occipitalis externa. Die Sonde wird leicht nach medial gekippt, um das medial verlaufende Gefäß zu beschallen.

Der besondere Vorteil der Beschallung des Sinus rectus durch ein okzipitales Schallfenster liegt in der axialen Ausrichtung des Gefäßes, so dass hierbei kaum ein Winkelfehler in der Bestimmung der Flussgeschwindigkeiten entsteht. Ein weiterer Grund sind die steifen, unelastischen Wände des Sinus rectus, bestehend aus der Falx cerebri und dem Tentorium cerebelli. Im Gegensatz zu den zerebralen Arterien sind die Sinuswände somit keinen vasomotorischen Effekten ausgesetzt.

Im Sinus rectus fließt das Blut im Liegen mit einer Geschwindigkeit von 20-30 cm/s. Die Beschallungstiefe des Sinus rectus beträgt zwischen 38 und 52 mm. In dieser Tiefe wird bei vielen Probanden neben dem venösen Signal auch ein arterielles Signal aufgefunden. Es handelt sich, wie Aaslid und Mitarbeiter (1991) durch die Reagibilität des Gefäßes auf Licht feststellten, um eine dem visuellen Kortex zuzuordnende Arterie. Um die Signale voneinander zu unterscheiden, wurde darauf geachtet, dass der Sinus keine oder nur eine sehr geringe Pulsatilität zeigt, während die Arterie typische systolische und diastolische Strömungsunterschiede aufweist. Weiter wurde der Sinus rectus durch ein kurzzeitiges Valsalva-Manöver identifiziert, bei dem es regelhaft zu einer kurzzeitigen Zunahme der venösen Strömungsgeschwindigkeiten kam.



Abbildung 2.6: Okzipitales Schallfenster



Abb. 2.7: Diaphanoskopie eines menschlichen Schädels mit Darstellung des okzipitalen akustischen Schallfensters.

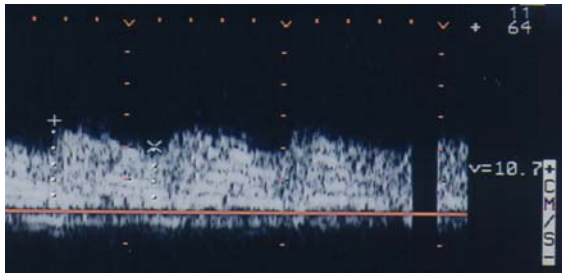


Abbildung 2.7: Signalbeispiel für den Sinus rectus

2.4.3 Die Entwicklung der Sondenhalterung

Um eine sichere und ortsstabile Ableitung der Gefäße über die Dauer des Versuches hinweg zu gewährleisten, mussten die beiden Ultraschallsonden wackelfest am Kopf befestigt werden. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Sondenhalterungen erprobt. Die Firma DWL (Sipplingen) stellte ein Gestell zur Verfügung, das auf dem Nasenrücken und in den Gehörgängen aufsitzt. Dieses Gestell erwies sich allerdings für einen Versuch von längerer Dauer als ungeeignet, erstens weil die meisten Probanden die Halterung wegen der Härte der Materialien nicht länger als 10 Minuten tolerierten, zweitens weil die Halterung nicht fest genug zu befestigen war. Eine ähnliche Konstruktion mit brillenbügelartigen Aufsätzen hinter dem Ohr hatte ähnliche Nachteile.

Im weiteren Verlauf wurden Sondenhalterungen aus verschiedenen flexibleren Materialien hergestellt. Elastische Gurte und Lederbänder konnten nur einer der Sonden zu gutem Sitz verhelfen, aber für zwei Sonden an verschiedenen Orten des Kopfes waren diese Halterungen nicht geeignet. Auch eine Konstruktion aus Klettbandern, verwendet von Saborowski (2001), hatte den gleichen Nachteil.

Es wurde schließlich rotationsflexible Sonden verwendet, die mit kleinen Schrauben und metallenen Verlängerungen an einer hutkrempeförmigen Halterung, die ursprünglich aus einem Bauhelm stammt, befestigt wurden (Abbildung 2.8). Zuerst wurde das Dopplersignal der ACM, dann des Sinus rectus eingestellt.



Abbildung 2.8: Sondenhalterung

2.4.4 Erfassung weiterer Biosignale

Neben den Flussgeschwindigkeiten der ACM und des Sinus rectus wurden folgende Parameter in der vorliegenden Studie parallel aufgezeichnet:

- ◆ Der arteriell-systemische Blutdruck wurde kontinuierlich, nicht invasiv mittels eines Servo-Plethysmo-Manometers (Finapres[®], Ohmeda, USA) über einen Cuff am Zeigefinger der rechten Hand, die in Höhe des rechten Vorhofs gelagert wurde, abgeleitet.
- ◆ Die Herzfrequenz wurde aus der Dauer der einzelnen Herzzyklen errechnet.

Zusätzlich sollte ebenfalls die Atmung über die endexpiratorische CO₂-Konzentration gemessen werden. Die Atemmaske, die dazu benötigt wurde, stellte bei dem komplizierten Versuchsaufbau und der halbstündigen Ableitung für den Probanden eine zu große Belastung dar, so dass aus ethischen Gründen auf die Erfassung verzichtet werden musste.

2.4.5 Die Messung des Kopfumfangs

Bei jedem Probanden wurde der Kopfumfang bestimmt, um die Hypothese zu überprüfen, dass das Vorhandensein eines okzipitalen Schallfensters von der Kopfgröße und somit dessen Umfang abhängt. Auch das Alter, das Geschlecht, die Größe und das Gewicht der Probanden wurden zur Auswertung hinzugezogen.

2.5 Versuchsablauf

Der Versuchsablauf bestand aus vier Phasen:

- ◆ Phase 1: Erfassung von Basismesswerten (Baseline) unter normalem atmosphärischem Druck
- ◆ Phase 2: Aufzeichnung der Biosignale unter einem LBPP von +30 mmHg
- ◆ Phase 3: Wiederholung einer Phase unter Normaldruck, um für die folgende Phase 4 ähnliche Bedingungen zu schaffen wie für die vorherige Phase 2
- ◆ Phase 4: Beobachtung der Parameter unter einem LBNP von -30 mmHg

Jede der Untersuchungsphasen untergliederte sich in die folgenden Subphasen (Abbildung 2.9):

- ◆ Subphase *a*: Zweiminütige Einheit in der Horizontalen. In dieser Einheit führte der Proband ein Valsalvamanöver von einigen Sekunden Länge aus.
- ◆ Subphase *b*: Eine Minute unter einem Head-up Tilt (HUT) von 30°
- ◆ Subphase *c*: Eine Minute in der Horizontalen
- ◆ Subphase *d*: Eine Minute unter einem Head-down Tilt (HDT) von -20°

In den Phasen 1 und 3 gab es zusätzlich zum Abschluss eine einminütige Subphase *e*, die in der Horizontalen stattfand. Nach Phase 4 folgte noch eine einminütige Phase 5a, die den Abschluss des Versuches bildete und ohne LBP und Kippung stattfand. Somit dauerte ein Versuchsablauf 23 Minuten.

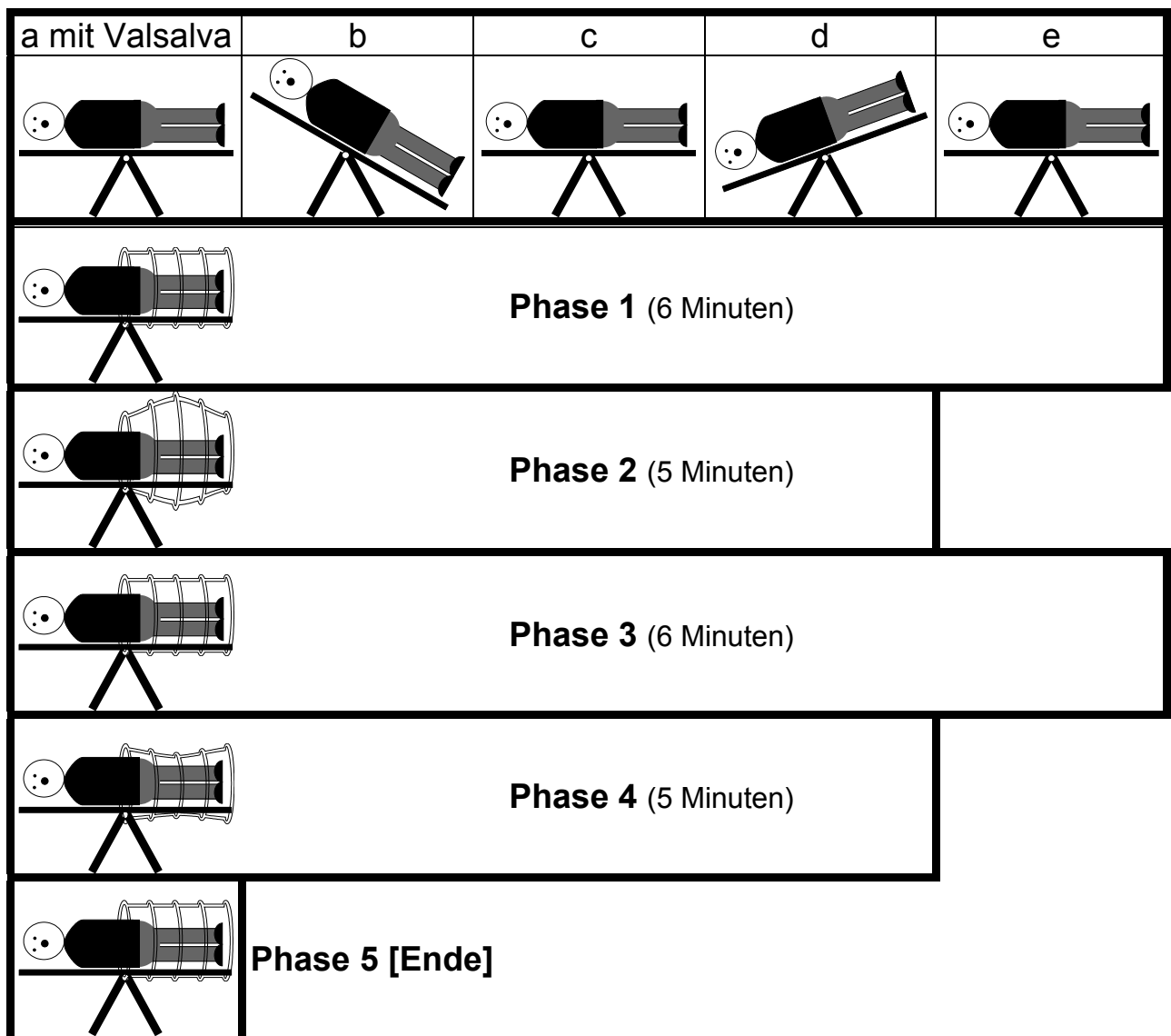


Abbildung 2.9: Der Versuchsablauf. Die Phasen laufen nahtlos nacheinander ab.

Im Folgenden wird unter Baseline oder Baselinephase die 1. Phase unter atmosphärischem Normaldruck verstanden, also die komplette Phase 1 mit ihren 5 Bedingungen. Desweiteren soll der Begriff „Referenzphase“ für die erste Bedingung stehen, d.h. für die Phase 1a, in der weder ein Druck herrscht, noch der Tisch gekippt wird.

2.6 Selektion der auszuwertenden Herzzyklen

Die Markierung von Beginn und Ende der einzelnen Phasen im TCD-Signal wurde manuell vorgenommen und als entsprechendes Signal in das Aufzeichnungsprogramm übernommen und digitalisiert, d.h. ein geringer Fehler trat bei der Markierung des vermeintlichen Beginns der Phasen auf. Zwischen dem Einstellen des Winkels, bzw. des Druckes, und der manuellen Markierung im TCD-Signal lagen etwa 3 Sekunden, was dadurch zustande kam, dass die

Druckkammer nur im Nebenraum eingestellt werden konnte, die Markierung allerdings am Dopplergerät vorgenommen werden musste. Hinzu kam, dass der Tisch etwa 10 Sekunden benötigte, um einen entsprechenden Kippwinkel zu erreichen. Dies bedeutet, dass mit einer einberechneten Sicherheitstoleranz von 5 Sekunden Dauer die ersten 15 Sekunden der Phasen nicht ausgewertet wurden, weil die Versuchsbedingungen in dieser Zeitphase noch nicht vollständig erreicht waren. Mit einer Sicherheitstoleranz von insgesamt 10 Sekunden zur nächsten Subphase wurden zudem die letzten Herzzyklen einer entsprechenden Subphase nicht ausgewertet. Bei einer einminütigen Phase heißt das konkret, dass die auszuwertenden Herzzyklen zwischen Sekunde 15 und Sekunde 50 lagen (Abbildung 2.10).

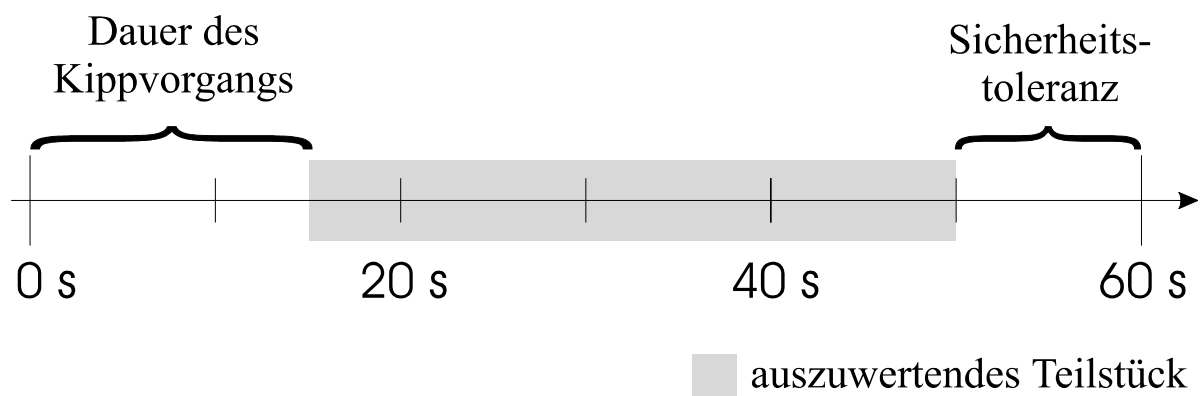


Abbildung 2.10: Zeitintervall, aus dem 10 Herzzyklen zur Auswertung extrahiert wurden.

3 Signalanalyse und statistische Verfahren

3.1 Computer-Programme

- ◆ TCD-7 Software (DWL, Elektronische Systeme GmbH, Sipplingen): Registrierung der Dopplerrohssignale nach Fourier-Transformation und der analogen Biosignale nach Analog-digital-Wandlung. Export der Daten in das ASCII-Format.
- ◆ Digitaler Signal-Prozessor (DSP, Version 2.01, O. Hoffmann, Gießen): Auswertungsprogramm für die abgeleiteten Signale mit Berechnung mittlerer Flussgeschwindigkeiten, Fourier-Analyse, Auto- und Kreuzkorrelation der Signale. Dieses Programmpaket wurde von Prof. Dr. Hoffmann aus dem Fachbereich für Medizininformatik der Fachhochschule Gießen/ Friedberg eigens für diese Studie entwickelt.
- ◆ PC-Statistik (PCS, Version 4.02, O. Hoffmann, Gießen): Statistische Auswertung.

3.2 Statistische Methoden

Der Datensatz der 19 Probanden wurde folgendermaßen analysiert: Der TC-Doppler-Datensatz wurde über eine ASCII-Datei mit einer Abtastrate von 57,4 Hz in das DSP-Programm eingelesen. Analysiert werden in jedem Abschnitt des Versuches, von Phase 1a bis Phase 5a, repräsentative Abschnitte über 10 Herzzyklen.

Folgende Daten wurden in jeder Phase ermittelt:

- ◆ vv_{mean} — mittlere venöse Flussgeschwindigkeit: über 10 Herzzyklen gemittelter Kurvenverlauf
- ◆ vv_{syst} — systolische venöse Flussgeschwindigkeit: Mittelwert aus 10 Herzzyklen
- ◆ vv_{diast} — diastolische venöse Flussgeschwindigkeit: Mittelwert aus 10 Herzzyklen
- ◆ av_{mean} — mittlere arterielle Flussgeschwindigkeit: gemittelter Kurvenverlauf über 10 Herzzyklen

- ◆ av_{syst} — systolische arterielle Flussgeschwindigkeit: Mittelwert aus 10 Herzzyklen
- ◆ av_{diast} — diastolische arterielle Flussgeschwindigkeit: Mittelwert aus 10 Herzzyklen
- ◆ ABP_m — mittlerer Blutdruck: gemittelter Kurvenverlauf über 10 Herzzyklen
- ◆ ABP_{syst} — systolischer Blutdruck: Mittelwert aus 10 Herzzyklen
- ◆ ABP_{diast} — diastolischer Blutdruck: Mittelwert aus 10 Herzzyklen
- ◆ HF — Herzfrequenz: Aus der Dauer eines Herzzyklus Errechnung der Herzfrequenz. Mittelwert aus 10 auf diese Weise ermittelten Herzfrequenzen.

Aus diesen Parametern wurde die

- ◆ venöse Strömungspulsamplitude (vfa) nach der Formel $vfa = vv_{syst} - vv_{diast}$ zusätzlich errechnet.

In einem weiteren Schritt wurden wieder über 10 Herzzyklen pro Versuchsphase eine Auto- und eine Kreuzkorrelation berechnet, um den Phasenversatz der einzelnen erhobenen Parameter zu erfassen.

3.2.1 Auto- und Kreuzkorrelation

Die Auto- und die Kreuzkorrelation sind Zusammenhangsmaße, die die Ähnlichkeit von Signalsequenzen beschreiben. Das Prinzip besteht darin, Signalkurven gegeneinander so zu verschieben, dass die Überlappung, mathematisch die Korrelation, maximal wird. Während man bei der Autokorrelationsfunktion ein Signal mit sich selbst vergleicht, werden durch die Kreuzkorrelation zwei verschiedene Signale miteinander verglichen. Die Kreuzkorrelationsfunktion beschreibt den Kurvenzusammenhang in Abhängigkeit von der Verschiebung der Signalkurven. Daraus ergibt sich, dass mit Auto- und Kreuzkorrelationsverfahren der Phasenversatz von Signalen untersucht werden kann. Im Gegensatz zur Fourier-Analyse ist dieses Verfahren relativ robust gegenüber Störsignalüberlagerung und erfordert keine vorausgehende Filterung der Signale, die zu einem systematischen Fehler in der Bestimmung des Phasenversatzes führen kann. In der vorliegenden Studie wird die Kreuzkorrelation zwischen drei Signalen berechnet und ist auf Grund der erfassten Daten in diesem Fall eine Funktion der Zeit:

- ◆ Arterielle Flussgeschwindigkeit und venöse Flussgeschwindigkeit
- ◆ Arterielle Flussgeschwindigkeit und arteriell-systemischer Blutdruck und
- ◆ Venöse Flussgeschwindigkeit und arteriell-systemischer Blutdruck

3.2.2 Standardfehler des Mittelwertes

In der vorliegenden Studie werden Mittelwerte grundsätzlich mit dem Standardfehler (SEM: standard error of the mean) angezeigt. Diese Größe ergibt sich aus der Standardabweichung (SD: standard deviation) dividiert durch die Wurzel des Stichprobenumfangs (n):

$$\text{SEM} = \text{SD} / \sqrt{n}$$

Der Standardfehler ist eine Schätzfunktion für den Fehler des Mittelwertes bei Entnahme einer Stichprobe vom Umfang n (Diehl & Arbinger, 1990).

3.2.3 Vorzeichen-Rangtest

Da die Daten der vorliegenden Studie rangskaliert sind, wurde der Vorzeichen-Rangtest nach Wilcoxon verwendet, der für kleine Stichproben geeignet ist. Der Test hat den Vorteil, dass er weniger Annahmen über die Grundgesamtheit macht als andere Tests und auch keine normalverteilte Grundgesamtheit voraussetzt. Er wird auf zwei abhängige Gruppen angewendet, wobei der Test sowohl die Richtung als auch die Größe der Messwertdifferenzen berücksichtigt (Diehl & Arbinger, 1990).

3.2.4 Kendall's Tau

Der Koeffizient Tau beschreibt eine Beziehung zwischen zwei Variablen, wobei er voraussetzt, dass in beiden Variablen fortlaufende und aufeinander folgende Ränge vorliegen. Der Koeffizient basiert auf der Anzahl von Rangpaaren, die sowohl in Variable X als auch in Variable Y in der selben Richtung geordnet sind. Tau ist ein Maß für die mangelnde Übereinstimmung in beiden Rangreihen (Diehl & Kohr, 1989).

3.2.5 Anova

Mehrfaktorielle Varianzanalysen lassen sich mit der Prozedur ANOVA durchführen. Die einzelnen Faktoren sind unabhängig. Auf Signifikanz geprüft werden die Haupteffekte der

Faktoren sowie ihre Interaktionswirkung (Diehl & Staufenbiel, 1997). Dieses Verfahren hat sich angeboten, um näheres über die Zusammenhänge der biometrischen Daten der Probanden zu erfahren.

3.2.6 Signifikanz

Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde als signifikant, ein Signifikanzniveau von $p < 0,01$ als hochsignifikant gewertet.

3.2.7 Box&Whisker-Plot

Mit dem Box&Whisker-Plot gibt es eine optimale Darstellungsform statistischer Kenngrößen. Folgende Informationen sind in der Darstellung enthalten:

Die **Box** enthält die „mittleren“ 50% der Daten, d.h., dass jeweils 25 % der Daten oberhalb und unterhalb angesiedelt sind. Der Median wird durch eine **horizontale Linie** gekennzeichnet, das arithmetische Mittel durch ein **Kreuz**. Die Länge der Box wird abgegriffen und jeweils als Intervall (Whisker) oben und unten an diese angehängt, jedoch nicht in voller Länge, sondern es wird jeweils der letzte, gerade noch in diesen Bereich fallende Messwert als effektive Grenze für die Whiskers gewählt. Die Daten, die außerhalb dieses Bereiches liegen, werden mit **Punkten** markiert, zeigen somit Ausreißerwerte an (PCS, Version 4.02, O. Hoffmann, Gießen).

4 Ergebnisse

4.1 Zusammenhänge zwischen Vorhandensein eines Schallfensters und konstitutionellen Merkmalen

Bei der Auswahl der Probanden fiel auf, dass 58,5 % der Freiwilligen kein geeignetes okzipitales Schallfenster hatten, das eine Darstellung des Sinus rectus erlaubte. Die Personen mit geeignetem Schallfenster waren signifikant kleiner und leichter und hatten einen geringeren Kopfumfang als die Personen ohne geeignetes Schallfenster (Tabelle 4.1). Das Alter hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Vorhandensein eines entsprechenden akustischen Schallfensters, wobei die meisten Probanden in einer Altersklasse waren und eine adäquate Aussage hierüber nicht getroffen werden kann.

Tabelle 4.1: Vergleich der Stichprobe ohne Fenster mit der Stichprobe mit Fenster. N: Anzahl der Probanden; sd: Standardabweichung.

	Fenster	N	Mittelwert \pm sd
Größe [m]	Nein	15	179,6 \pm 8,9
	Ja	24	173,5 \pm 7,6
Gewicht [kg]	Nein	15	76,1 \pm 16,0
	Ja	24	66,5 \pm 10,5
Kopfumfang [cm]	Nein	16	58,7 \pm 2,0
	Ja	23	56,1 \pm 1,7

Tabelle 4.2: Übersicht der Abhängigkeiten des Vorhandenseins eines Fensters von den biometrischen Daten und diese voneinander (Kendall-Tau-b).

	Fenster	Kopf- Umfang [cm]	Größe [m]	Gewicht [kg]
Kopfumfang [cm]	X			
Größe [m]	+	X		
Gewicht [kg]	+	X	X	
Geschlecht	X	X	X	X

X= hoch signifikant, += signifikant, n.s.= nicht signifikant

In Tabelle 4.2 sieht man, dass das Geschlecht und der Kopfumfang hoch signifikant mit dem Vorhandensein des okzipitalen Schallfensters korrelieren. Weibliche Probanden und die mit kleinem Kopf sind besser geeignet als männliche und die mit großem Kopf. Auch Männer, die einen kleinen Kopf haben, sind eher geeignet als diejenigen mit großem Kopf, ist der Kopfumfang die entscheidende Größe (Tabelle 4.3)

Tabelle 4.3: Deskriptive Statistik über den Kopfumfang bei Männern und Frauen. Mittelwert \pm SEM (Standardfehler)

	N	Kopfumfang [cm]	\pm SEM
weiblich	21	55,86	$\pm 0,37$
männlich	18	58,67	$\pm 0,41$
gesamt	39	57,15	$\pm 0,36$

Tabelle 4.4: ANOVA-Testung zur Untersuchung des Kopfumfanges bei Männern und Frauen.

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
zwischen den Gruppen	76,51	1	76,50	25,25	0,000
innerhalb der Gruppen	112,07	37	3,02		
gesamt	188,58	38			

Der Kopfumfang korreliert hoch signifikant mit Gewicht und Größe, doch im Einzelfall wurde beobachtet, dass Probanden, die in einem Zeitraum an Gewicht zunahmen, deswegen nicht ihr vorhandenes Schallfenster verloren. Außerdem gab es große Probanden, die einen kleinen Kopf hatten und umgekehrt, so dass der Kopfumfang als die sicherere und konstantere Variable angesehen werden kann.

4.2 Verhalten der venösen Flussgeschwindigkeit und deren Strömungspulsamplitude

Im Sinus rectus wurden zwei Parameter erfasst. Zum einen die mittlere venöse Flussgeschwindigkeit vv_{mean} und zum anderen die Flussgeschwindigkeitsamplitude $vv_a = vv_{\text{syst}} - vv_{\text{diast}}$. Abbildung 4.1. zeigt, dass sich die venöse Flussgeschwindigkeit und deren Amplitude gleichsinnig verhalten. Bei einer hohen Flussgeschwindigkeit findet sich also ebenfalls eine höhere Pulsatilität und eine höhere Amplitude.

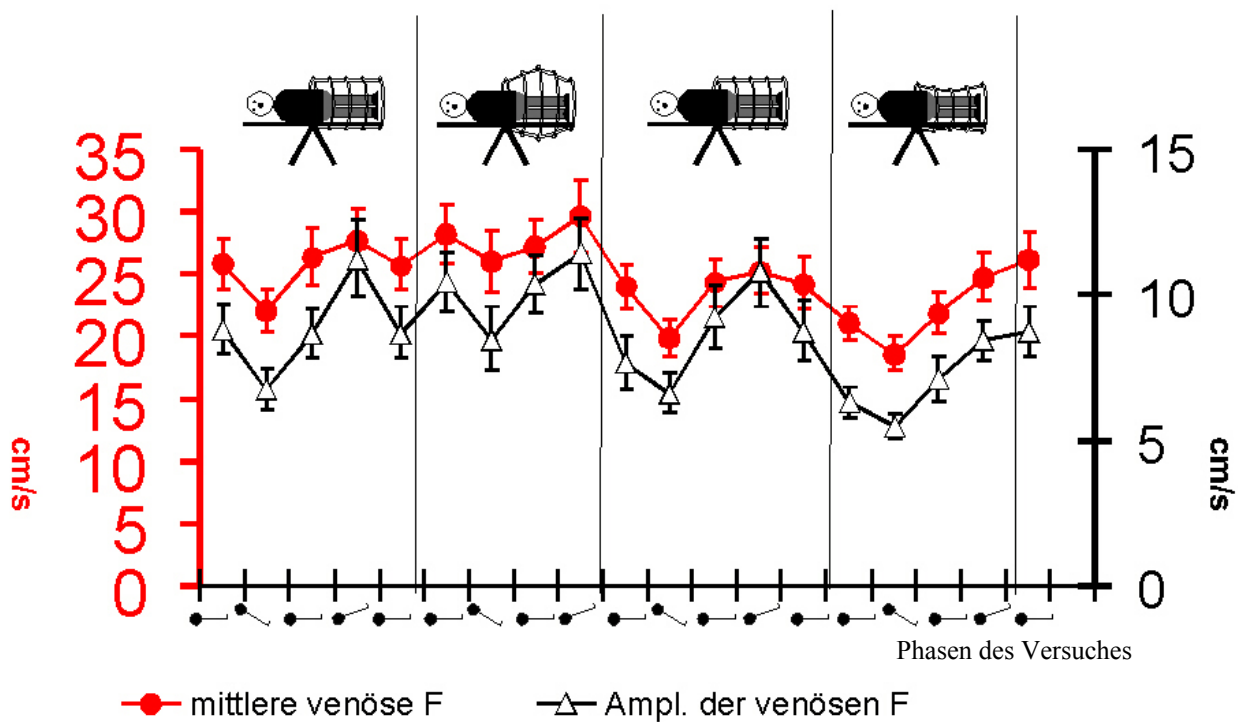


Abb. 4.1: mittlere venöse Flussgeschwindigkeit [cm/s] und deren Amplitude [cm/s] im Sinus rectus

4.2.1 Die venöse Flussgeschwindigkeit und deren Amplitude unter verschiedenen Lower Body Pressures in der Horizontalen (a-Phasen)

In der Referenzphase (1a), d.h. in der Horizontalen und unter atmosphärischem Druck, wurde eine mittlere venöse Blutflussgeschwindigkeit von $25,81 \pm 2,14$ cm/s — hier und im Folgenden wird der Fehler des Mittelwertes (SEM, Standard Error of Mean) angegeben — beobachtet. Von dieser Referenzphase ausgehend wurden die Flussgeschwindigkeiten in den Phasen in der Horizontalen und unter LBPP von +30 mmHg (2a) sowie in der Horizontalen unter LBNP von -30 mmHg (4a) in Relation gesetzt (Abbildung 4.2), um den Einfluss von LBPP und LBNP zu untersuchen. Bei LBPP (Phase 2a) steigt die mittlere venöse Flussgeschwindigkeit hoch signifikant ($p < 0,01$) auf den Wert $28,19 \pm 2,29$ cm/s an. Unter LBNP (Phase 4a) jedoch fällt die venöse Flussgeschwindigkeit gegenüber den Phasen ohne LBP hoch signifikant im Vergleich zu Phase 1a auf den Wert $21,09 \pm 1,14$ cm/s ab ($p < 0,01$). Jedoch unterscheiden sich auch die Referenzphasen ohne LBP (Phase 1a und 3a) signifikant, wobei die venöse Flussgeschwindigkeit in Phase 3a signifikant niedriger ist als die in Phase 1a ($p < 0,05$).

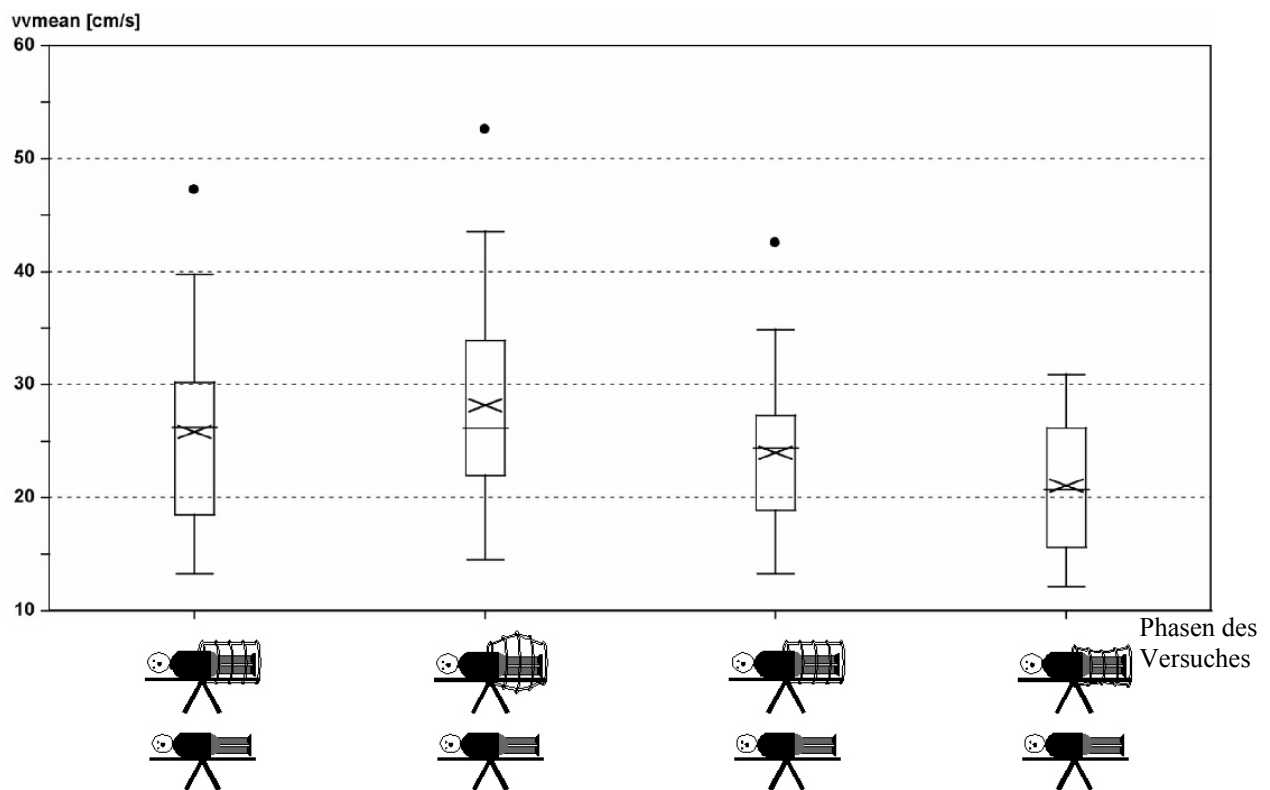


Abb. 4.2: Box&Whisker-Plot: mittlere venöse Flussgeschwindigkeit [cm/s] im Sinus rectus in der Horizontalen und unter wechselndem Lower Body Pressure.

In der Referenzphase 1a beträgt die mittlere **Amplitude** der venösen Flussgeschwindigkeit $8,82 \pm 0,87$ cm/s. Unter LBPP (Phase 2a) steigt die Flussgeschwindigkeitsamplitude signifikant gegenüber der Referenzphase 1a auf den Wert $10,47 \pm 1,00$ cm/s an ($p < 0,05$). Unter LBNP (Phase 4a) verkleinert sich die Amplitude signifikant ($p < 0,05$) gegenüber der Referenzphase 3a, nämlich von $7,7 \pm 0,93$ auf den Wert $6,30 \pm 0,54$ cm/s (Abbildung 4.3).

Obwohl Phase 1 und Phase 3 unter gleichen Bedingungen durchgeführt wurden, ergibt sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den Amplitudenwerten. In Phase 3a liegt die Amplitude bei $7,67 \pm 0,94$ cm/s und damit niedriger als in Phase 1a. Auch wenn man die Phase 4a mit der zweiten LBP-losen Phase (3a) vergleicht, ergibt sich ein signifikanter Abfall der Amplitude unter LBNP.

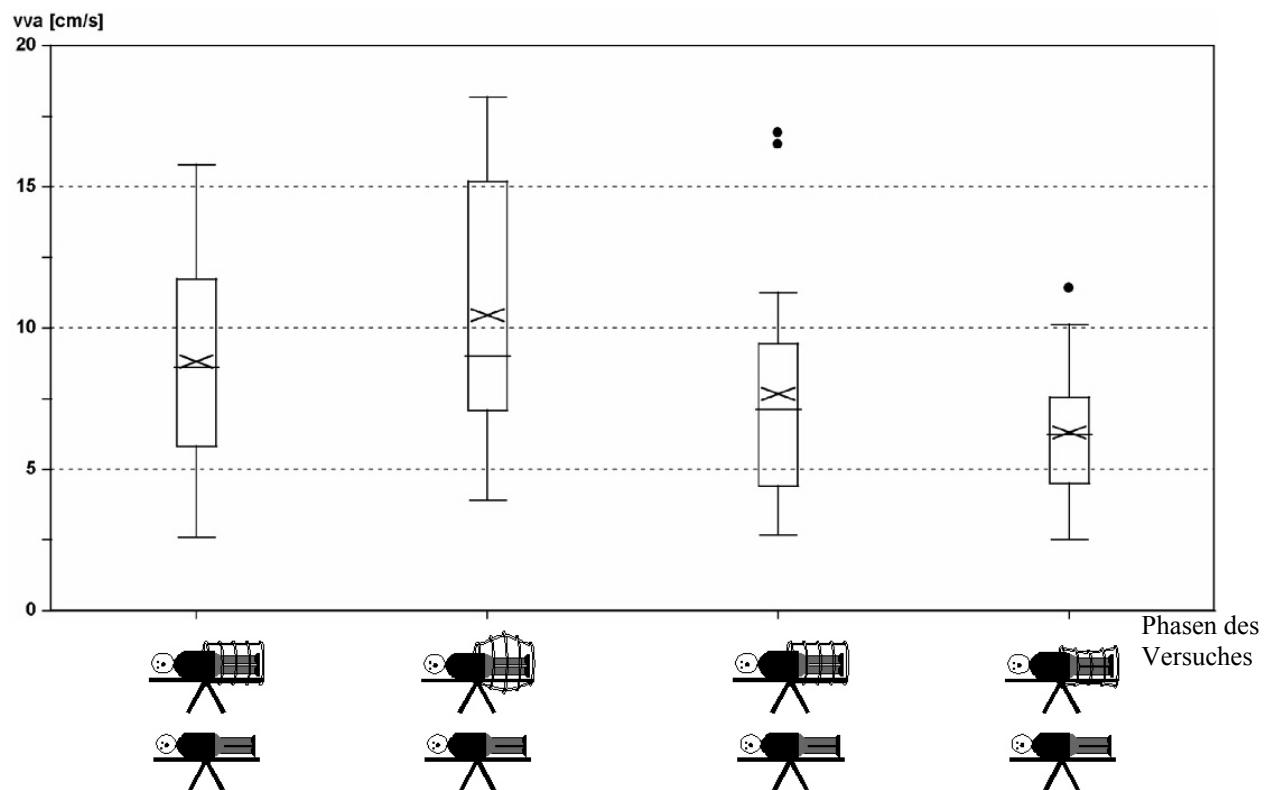


Abb. 4.3: Box&Whisker-Plot: Amplitude der venösen Flussgeschwindigkeit [cm/s] in der Horizontalen und unter wechselndem Lower Body Pressure.

4.2.2 Die venöse Flussgeschwindigkeit und deren Amplitude unter verschiedenem Lower Body Pressure bei Head-up-Tilt (b-Phasen)

In den b-Phasen (Phasen 1b, 2b, 3b und 4b) wird der Tisch unabhängig vom herrschenden Druck um 30° zu den Füßen (HUT) gekippt. Dieses Kippen simuliert einen Zustand, der dem eines stehenden Menschen ähnlich ist. In der Referenzphase 1a, in der Horizontalen, beträgt die mittlere venöse Flussgeschwindigkeit $25,81 \pm 2,14$ cm/s. Wenn der Tisch nun um 30° zu den Füßen hin gekippt wird (Phase 1b), nimmt die mittlere venöse Flussgeschwindigkeit hoch signifikant ab ($p < 0,01$). Auch die **Amplitude** der venösen Flussgeschwindigkeiten nimmt von der Horizontalen zum HUT im Mittel hoch signifikant von $8,82 \pm 0,87$ cm/s in der Horizontalen (Phase 1a) auf $6,76 \pm 0,71$ cm/s in Phase 1b (HUT) ab ($p < 0,01$).

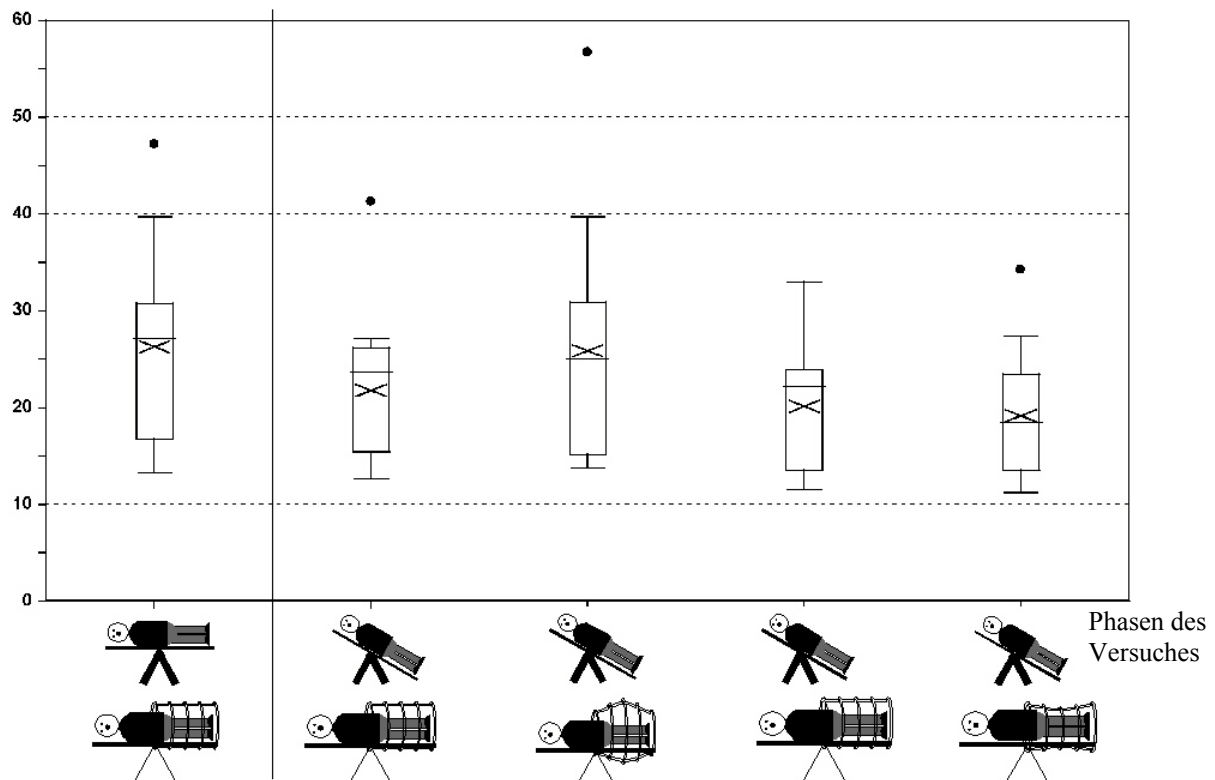


Abb. 4.4: Box&Whisker-Plot: Die venöse Flussgeschwindigkeit [cm/s] unter Head-up Tilt und verschiedenen Lower body Pressures im Zusammenhang zur Referenzphase.

Unter LBPP und HUT steigt die venöse Flussgeschwindigkeit signifikant ($p < 0,05$) von 21,78 cm/s unter LBP und HUT auf 25,89 cm/s an, während sie sich unter LBNP und HUT nicht signifikant verändert (20,12 cm/s ohne LBP und HUT; 19,16 cm/s unter LBNP und HUT). Auch unterscheidet sich die Flussgeschwindigkeit in den Phasen unter atmosphärischem Druck (Phase 1b und 3b) nicht signifikant voneinander (Abbildung 4.4). Die **Amplitude** der venösen Flussgeschwindigkeit verhält sich auch hier komplementär.

4.2.3 Die venöse Flussgeschwindigkeit und deren Amplitude unter verschiedenen Lower Body Pressures und Head-down Tilt (d-Phasen)

Die Flussgeschwindigkeit im Sinus rectus beim Head-down Tilt um -20° (Phase 1d) verändert sich im Vergleich zur Referenzphase 1a nicht signifikant. Auch die Amplitude unter HDT (Phase 1d) unterscheidet sich nicht signifikant von der in der Horizontalen in Phase 1a. Im

folgenden werden die HDT-Phasen untereinander verglichen, um die Auswirkung verschiedener Lower Body Pressures unter HDT zu untersuchen (Abbildung 4.5).

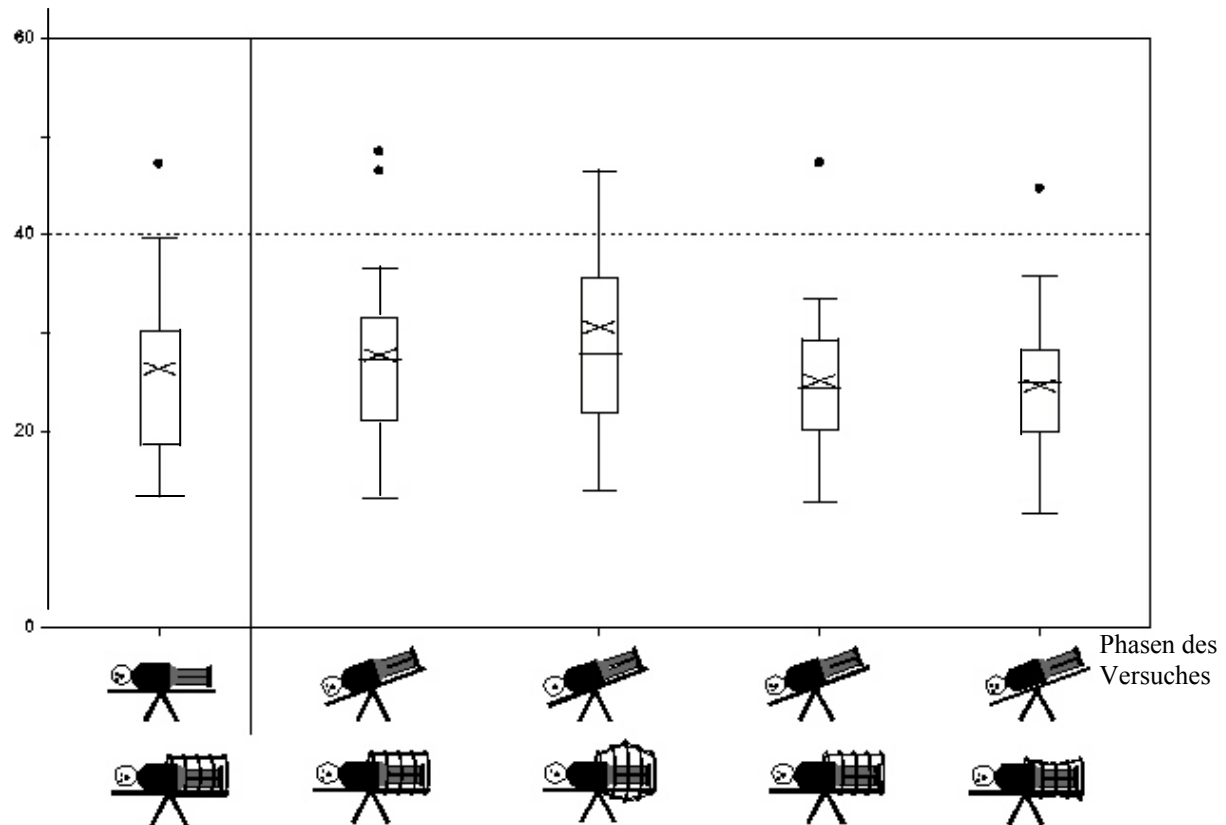


Abb. 4.5: Box&Whisker-Plot: Die venöse Flussgeschwindigkeit [cm/s] in den Head-down-Tilt-Phasen unter verschiedenen Lower Body Pressures

Die venöse Flussgeschwindigkeit steigt unter HDT und LBPP hoch signifikant auf 30,60 cm/s gegenüber 27,77 cm/s bei HDT und atmosphärischem Druck an ($p < 0,01$).

Bei einer Gegenüberstellung der von den Bedingungen gleichen Phasen 3d und 1d (kein LBP, HDT) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen diesen Phasen trotz den gleichen Bedingungen ($p < 0,05$). Die venöse Flussgeschwindigkeit in Phase 3d (25,14 cm/s) ist signifikant niedriger als in Phase 1d (27,77 cm/s).

Unter HDT und LBNP kommt es zu keinem signifikanten Abfall gegenüber HDT und atmosphärischem Druck, wenn man die beiden hintereinander liegenden Phasen (Phase 3d und 4d) im Vergleich sieht.

Die Amplitude verhält sich auch hier gleichsinnig zur Flussgeschwindigkeit.

4.2.4 Die venöse Flussgeschwindigkeit beim Kipptischmanöver ohne Lower Body Pressure (Phasen 1a, b, c, d)

Head-up Tilt hat einen hoch signifikanten Abfall der venösen Flussgeschwindigkeit ($p < 0,01$) von $26,37 \pm 2,30$ cm/s in Phase 1a auf $22,54 \pm 1,73$ cm/s in Phase 1b zur Folge. Dem gegenüber hat Head-down Tilt keinen Einfluss auf die venöse Flussgeschwindigkeit (Abbildung 4.6). Sie bewegt sich in Phase 1c und 1d um den Wert 27,5 cm/s.

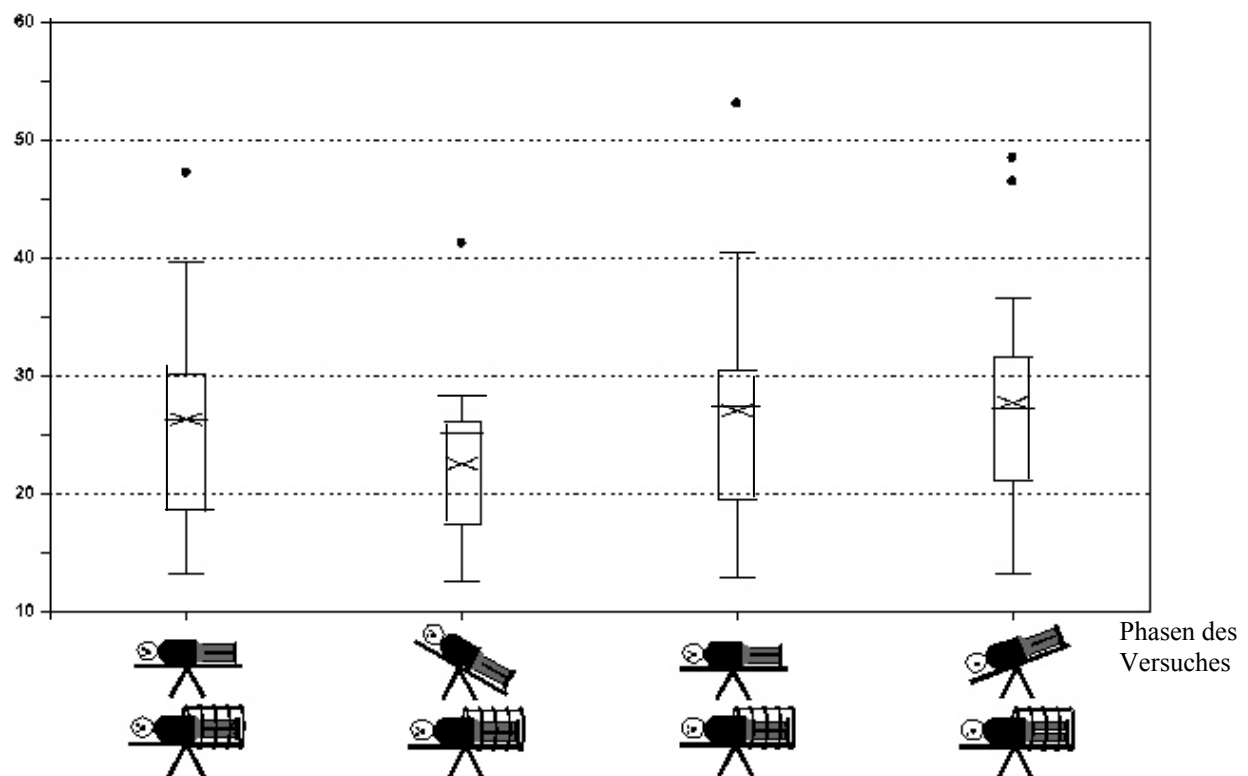


Abb. 4.6: Box&Whisker-Plot: Venöse Flussgeschwindigkeit [cm/s] unter verschiedenen Kippwinkeln und atmosphärischem Druck

4.2.5 Interaktion zwischen Druck- und Winkeleinstellung und die Reaktion auf die venöse Flussgeschwindigkeit

Die beiden Bedingungen LBP und Tilt werden im folgenden nebeneinander betrachtet. Dabei werden die Phasen unterschiedlicher Lower Body Pressure miteinander verglichen, um die Kippmanöver genauer betrachten zu können. Konkret heißt dies, dass die Phasen 1 und 3 (ohne LBP) gemittelt werden und Phase 2 (mit LBPP) und 4 (mit LBNP) gegenübergestellt werden, wie dies in Abbildung 4.7 anhand der venösen Flussgeschwindigkeit vorgeführt wird.

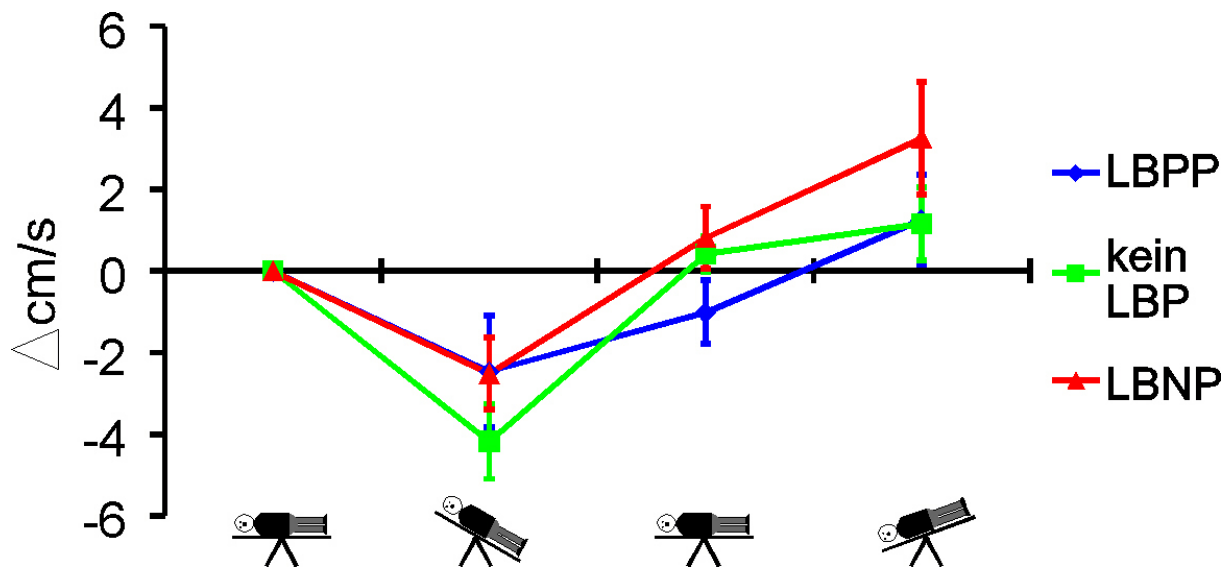


Abb. 4.7: Der Einfluss des Kippens auf die venöse Flussgeschwindigkeit [cm/s] unter verschiedenen Lower Body Pressure. Δ Mittelwerte der venösen Flussgeschwindigkeit \pm Standardfehler

Insgesamt lässt sich aus Abbildung 4.7 ableiten, dass der stärkere Effekt auf die venöse Flussgeschwindigkeit vom Kippmanöver ausgeht, wenn man die Effekte von LBP und Kippen vergleicht. Dabei ist es interessant, dass die Änderung der venösen Flussgeschwindigkeit sowohl unter LBPP als auch unter LBNP im HUT geringer ausfällt als unter atmosphärischem Druck. Unter HUT steigt die Flussgeschwindigkeit egal unter welchem Druck an.

4.3 Verhalten der arteriellen Flussgeschwindigkeit

Neben der Flussgeschwindigkeit im Sinus rectus wurde die Flussgeschwindigkeit des Blutes in der A. cerebri media (ACM) untersucht. Die arterielle Flussgeschwindigkeit zeigt keine signifikanten Änderungen zu allen untersuchten Zeitpunkten (Abbildung 4.8).

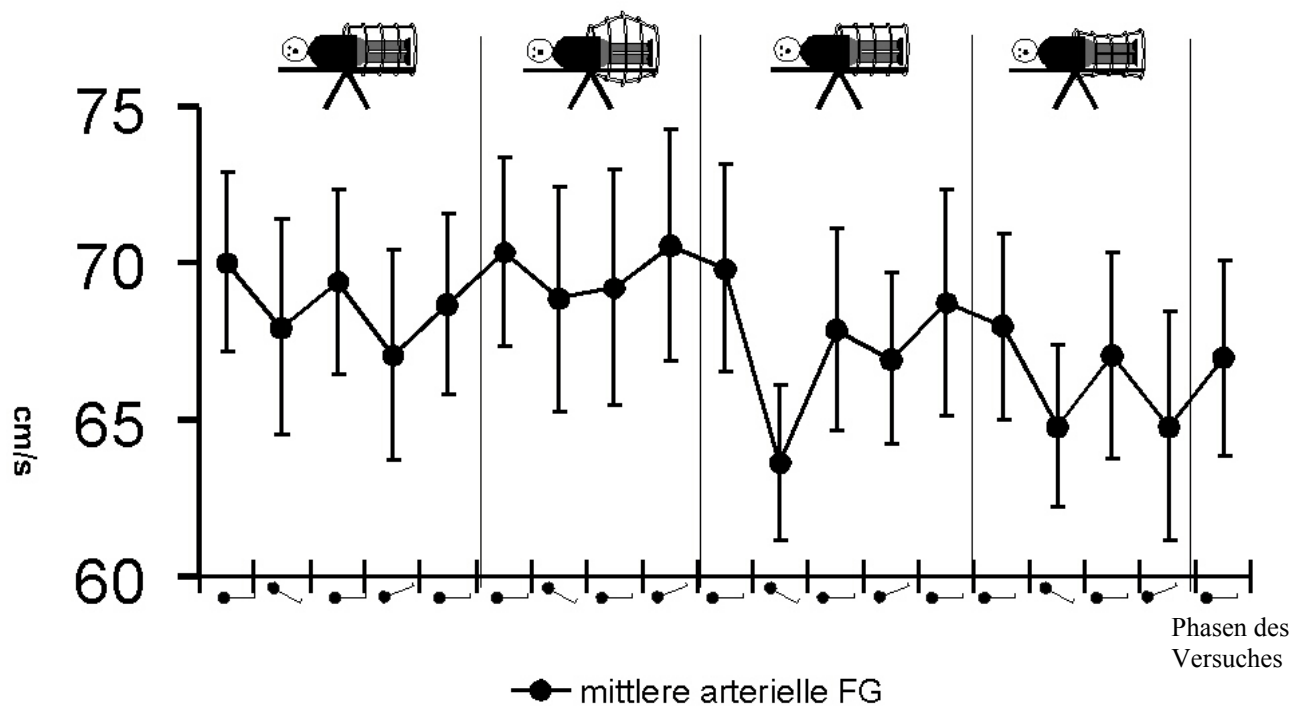


Abb. 4.8: mittlere arterielle Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media

In Phase 3b (kein LBP, HUT) ist der Wert mit der größten Abweichung zu den übrigen Werten zu finden. Mit Hilfe des Friedman-Tests konnte jedoch keine Signifikanz der Flussgeschwindigkeit in der ACM gefunden werden. Um dieses Ergebnis weiter aufzuschlüsseln, werden im Folgenden die Ergebnisse einzelner Phasen der Studie genauer untersucht.

4.3.1 Die arterielle Flussgeschwindigkeit unter verschiedenen Lower Body Pressures in der Horizontalen (a-Phasen)

Die arterielle Flussgeschwindigkeit zeigt sich im Mittel unbeeinflusst von dem einwirkenden Lower Body Pressure. In den Phasen, die in der Horizontalen stattfinden und in denen sich nur der LBP ändert, finden sich im Vergleich keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 4.9).

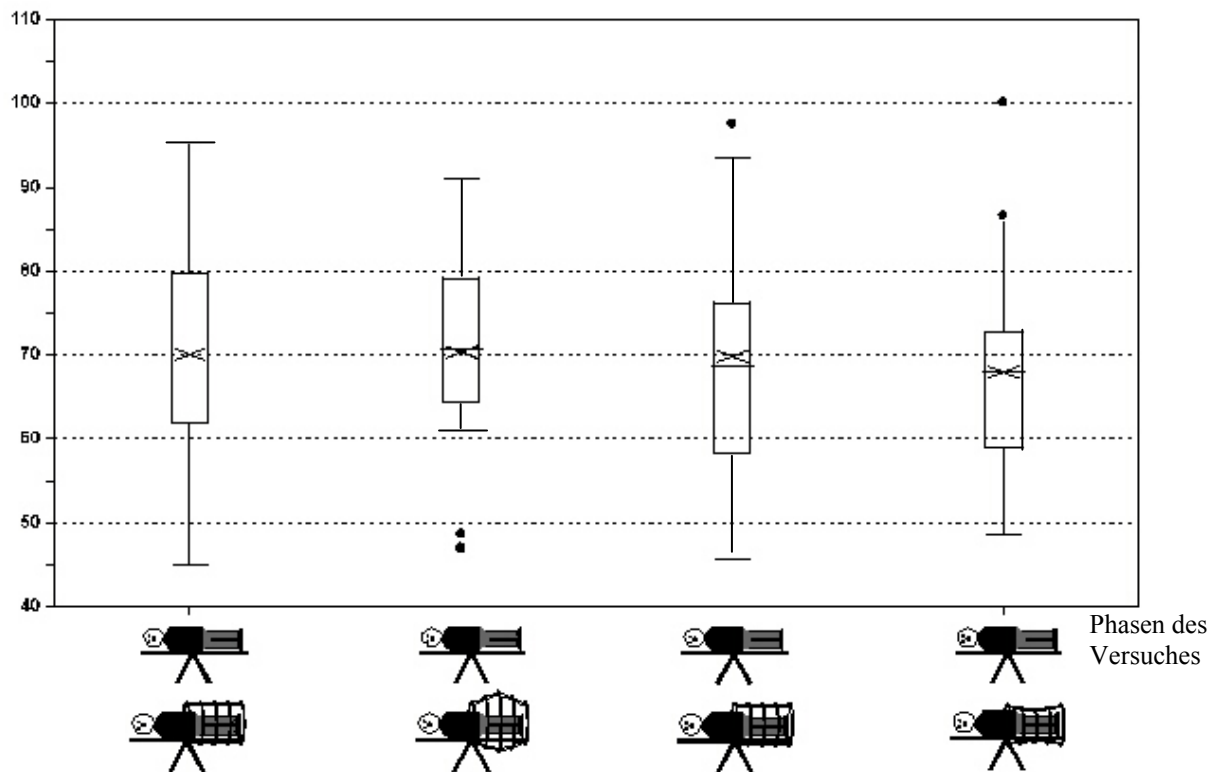


Abb. 4.9: Box&Whisker-Plot: Die arterielle Flussgeschwindigkeit [cm/s] in den horizontalen Phasen und verschiedenem LBP

4.3.2 Die arterielle Flussgeschwindigkeit unter verschiedenen Lower Body Pressures bei HUT (b-Phasen)

In der Baseline-Phase 1a beträgt die mittlere arterielle Flussgeschwindigkeit $70,05 \pm 2,88$ cm/s. Wie zuvor beschrieben wird der Tisch in den b-Phasen zu den Füßen hin um 30° gekippt (HUT). Hier unterscheiden sich die einzelnen Werte nicht signifikant voneinander. Im Mittel sinkt die arterielle Flussgeschwindigkeit von Phase 1a zu den b-Phasen auf $67,53 \pm 3,16$ cm/s ab (siehe Abbildung 4.10).

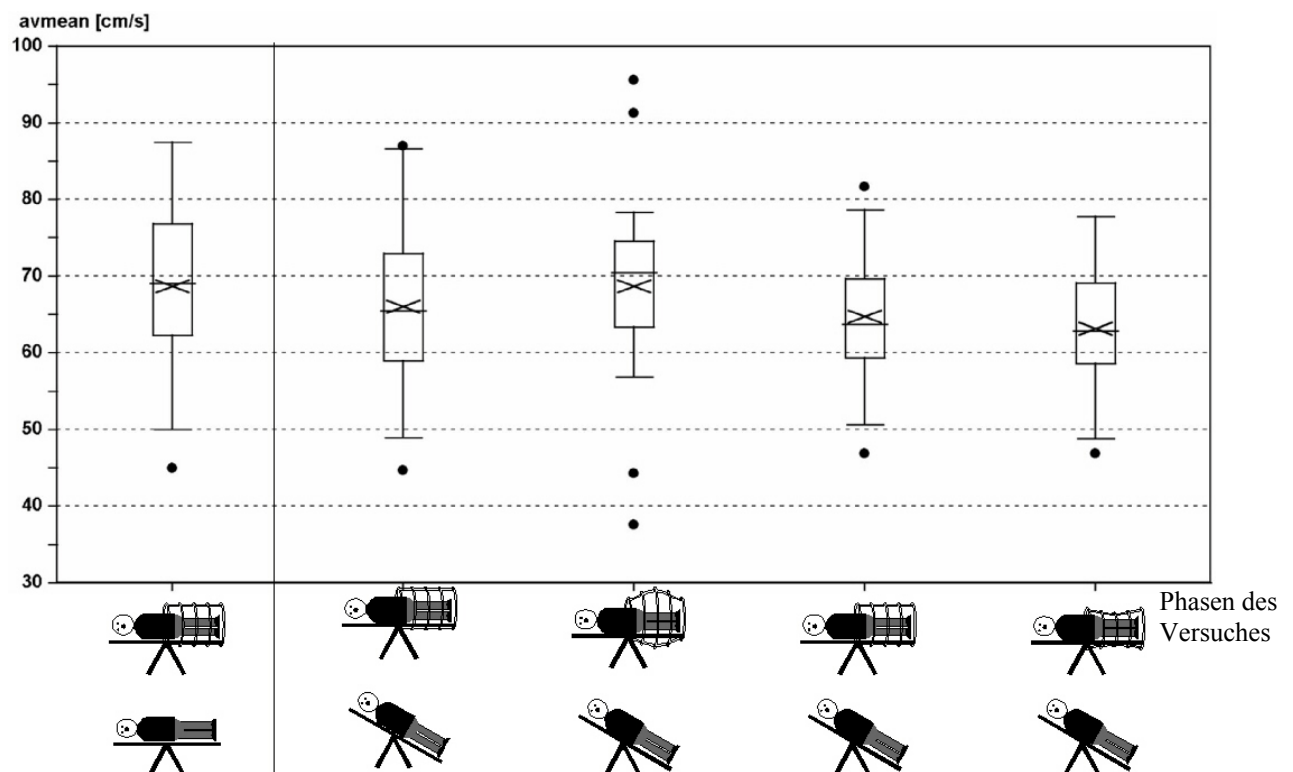


Abb. 4.10: Box&Whisker-Plot: arterielle Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media [cm/s] in den Phasen mit HUT und verschiedenem LBP. Die Referenzphase wurde daneben gestellt.

4.3.3 Die arterielle Flussgeschwindigkeit unter verschiedenem Lower Body Pressure bei HDT (d-Phasen)

In den Phasen, in denen der Tisch über Kopf um -20° gekippt wird (HDT), aber unterschiedlicher LBP besteht, befindet sich die mittlere arterielle Flussgeschwindigkeit in der Phase mit LBPP und HDT (Phase 2d) im Bezug auf die Flussgeschwindigkeit in der Phase, in der kein LBP und HDT herrscht (Phase 1d), auf signifikant höherem Niveau (Abbildung 4.11).

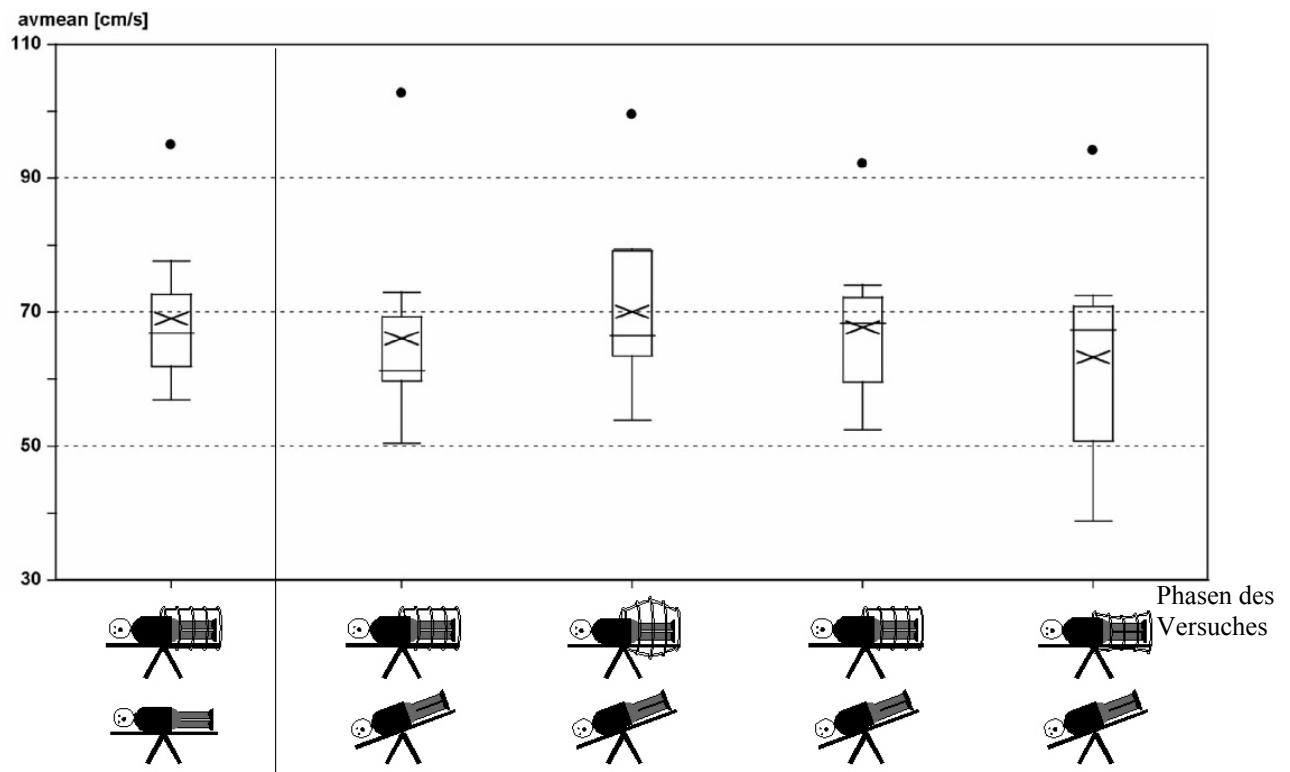


Abb. 4.11: Box&Whisker-Plot: arterielle Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media [cm/s] in den Phasen mit HDT und verschiedenem LBP. Die Referenzphase wurde gegenübergestellt.

Die arterielle Flussgeschwindigkeit in der Phase mit LBNP und HDT (Phase 4d) ist mit $63,26 \pm 4,46$ cm/s signifikant ($p < 0,5$) niedriger als die in der Phase ohne LBP und HDT (Phase 3d) mit $67,77 \pm 3,21$ cm/s. Da sich die beiden Baselinephasen 1 und 3 nicht signifikant unterscheiden, ist es angebracht, die letzte Phase 4 mit der vorletzten Phase 3 zu vergleichen, nicht mit der zeitlich weiter entfernten Phase 1.

Aus dem Gesagten ergibt sich, dass sich die Phase mit LBPP und HDT von der mit LBNP und HDT signifikant unterscheidet. Die arterielle Flussgeschwindigkeit reagiert auf diese gegensätzlichen Bedingungen (LBPP und LBNP) ebenfalls gegensätzlich.

4.3.4 Die arterielle Flussgeschwindigkeit beim Kipptischmanöver ohne Lower Body Pressure (Phasen 1a, b, c, d)

In keiner der Phasen ändert sich die arterielle Flussgeschwindigkeit signifikant (Abb. 4.12). damit ist die arterielle Flussgeschwindigkeit unabhängig von der Körperposition. Die arterielle Flussgeschwindigkeit bewegt sich durchweg um einen Wert von 70 cm/s.

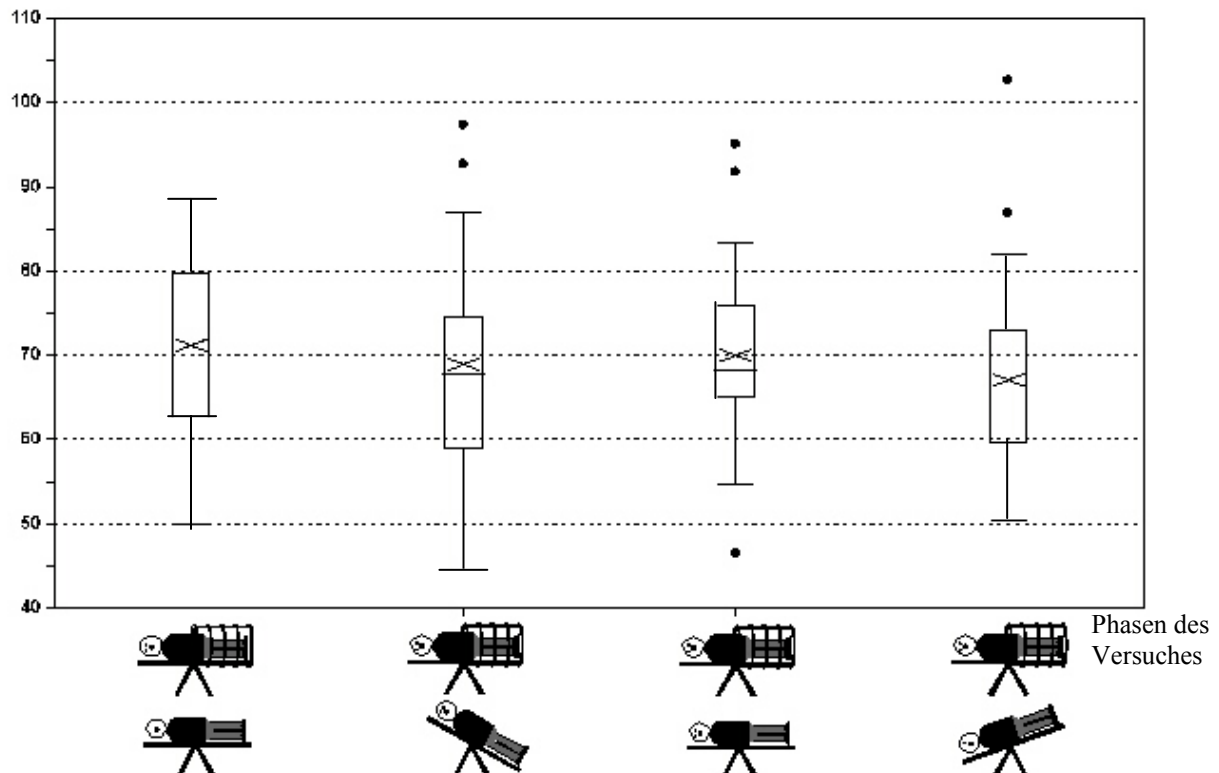


Abb. 4.12: Box&Whisker-Plot: Die reine Kipptischwirkung auf die arterielle Flussgeschwindigkeit [cm/s] ohne LBP

4.3.5 Interaktion zwischen Druck- und Winkeleinstellung und die Reaktion auf die arterielle Flussgeschwindigkeit

Da es im Verlauf des Versuches keine signifikante Änderung der arteriellen Flussgeschwindigkeiten gibt, kann über die Interaktion zwischen Druck- und Winkeleinstellung ebenfalls keine allgemeingültigen Aussagen getroffen werden.

4.4 Verhalten der Kreislaufparameter Blutdruck und Herzfrequenz

Bei der Untersuchung des mittleren arteriell-systemischen Blutdruckes über die Zeit des Versuches hinweg fällt auf, dass in den Phasen mit unterschiedlichem Lower Body Pressure der arterielle Mitteldruck dennoch einen ähnlichen Verlauf innerhalb dieser Phasen nimmt (Abbildung 4.13). Das heißt, dass sich der Verlauf des Blutdruckes in der Baselinephase 1 in den anderen drei Phasen widerspiegelt.

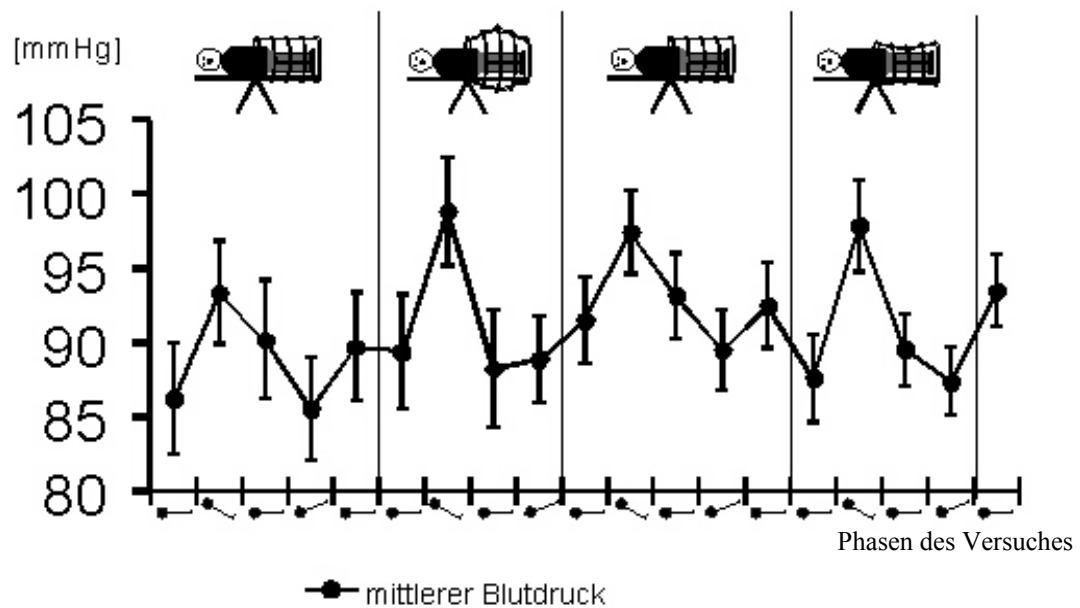


Abb. 4.13: Der arteriell-systemische Mitteldruck [mmHg] im Verlauf (Mittelwert \pm sem)

Die Herzfrequenz unterliegt über den Verlauf des Versuches hinweg (Abbildung 4.14) einigen Schwankungen, wobei vor allem in Phase 4b, also unter LBNP und HUT die Herzfrequenz stark ansteigt. Während sie zwischen den Werten $65,8 \pm 3,14$ bpm in Phase 3e (kein LBP/ horizontal) und $71,0 \pm 2,54$ bpm in Phase 4a (LBNP/ horizontal) schwankt, steigt sie in Phase 4b (LBNP/ HUT) auf $78,8 \pm 2,39$ bpm an. Zu den Umgebungswerten stellt dies einen hoch signifikanten Anstieg dar.

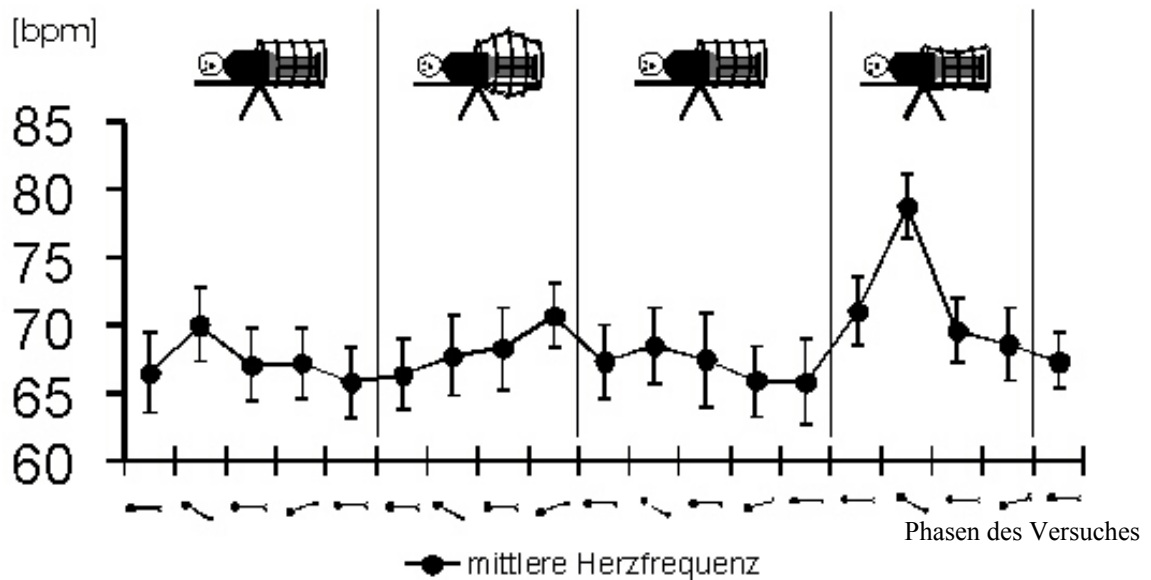


Abb. 4.14: Die Herzfrequenz [bpm] im Verlauf (Mittelwert \pm sem)

4.4.1 Blutdruck und Herzfrequenz bei verschiedenem Lower Body Pressures in der Horizontalen (a-Phasen)

Um eine Aussage treffen zu können, welche physiologische Folgen die Blutvolumenverschiebung aufgrund von LBPP und LBNP hat, wurden Phase 1a, 2a, und 4a miteinander verglichen. In allen drei Phasen befindet sich der Proband in der Horizontalen, in Phase 1a ist er keinem LBP ausgesetzt, in Phase 2a unterliegt er einem LBPP von +30 mmHg und in Phase 4a herrscht ein LBNP von -30 mmHg. Damit werden Vergleiche möglich, die allein auf LBP zurückzuführen sind. Bei dem kardiovaskulären Parameter Blutdruck kann hierbei sowohl der Mitteldruck, als auch systolischer und diastolischer Druck einzeln betrachtet werden. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 4.5 aufgeführt.

Tabelle 4.5: kardiovaskuläre Werte, Blutdruck und Herzfrequenz, bei LBPP und LBNP [Mittelwerte \pm sem] (a-Phasen); fett- und kursivgedruckt: hoch signifikant, fettgedruckt: signifikant. $p_{(\pm 0 - \text{LBPP})}$ = Signifikanzniveau der Differenz zwischen LBPP und keinem Druck. $p_{(\pm 0 - \text{LBNP})}$ = Signifikanzniveau der Differenz zwischen LBNP und keinem Druck. N: Anzahl der ausgewerteten Probanden.

	<i>Herzfrequenz</i> <i>nz</i> <i>[1bpm]</i>	<i>N</i>	<i>Blutdruck</i> <i>[mmHg]</i> <i>Mittel</i>	<i>N</i>	<i>Systole</i>	<i>Diastole</i>
LBP = ± 0 mmHg	$66,6 \pm 3,4$	19	$86,7 \pm 4,0$	15	$131,9 \pm 3,8$	$70,0 \pm 4,0$
LBPP = +30 mmHg	$65,4 \pm 2,6$	19	$89,4 \pm 3,8$	15	$139,3 \pm 5,3$	$72,5 \pm 4,1$
$p_{(\pm 0 - \text{LBPP})}$	n.s.		n.s.		n.s.	n.s.
LBNP = -30 mmHg	$71,9 \pm 2,9$	19	$88,4 \pm 2,8$	15	$131,2 \pm 4,9$	$73,3 \pm 2,8$
$p_{(\pm 0 - \text{LBNP})}$	<i>p=0,01</i>		n.s.		n.s.	n.s.

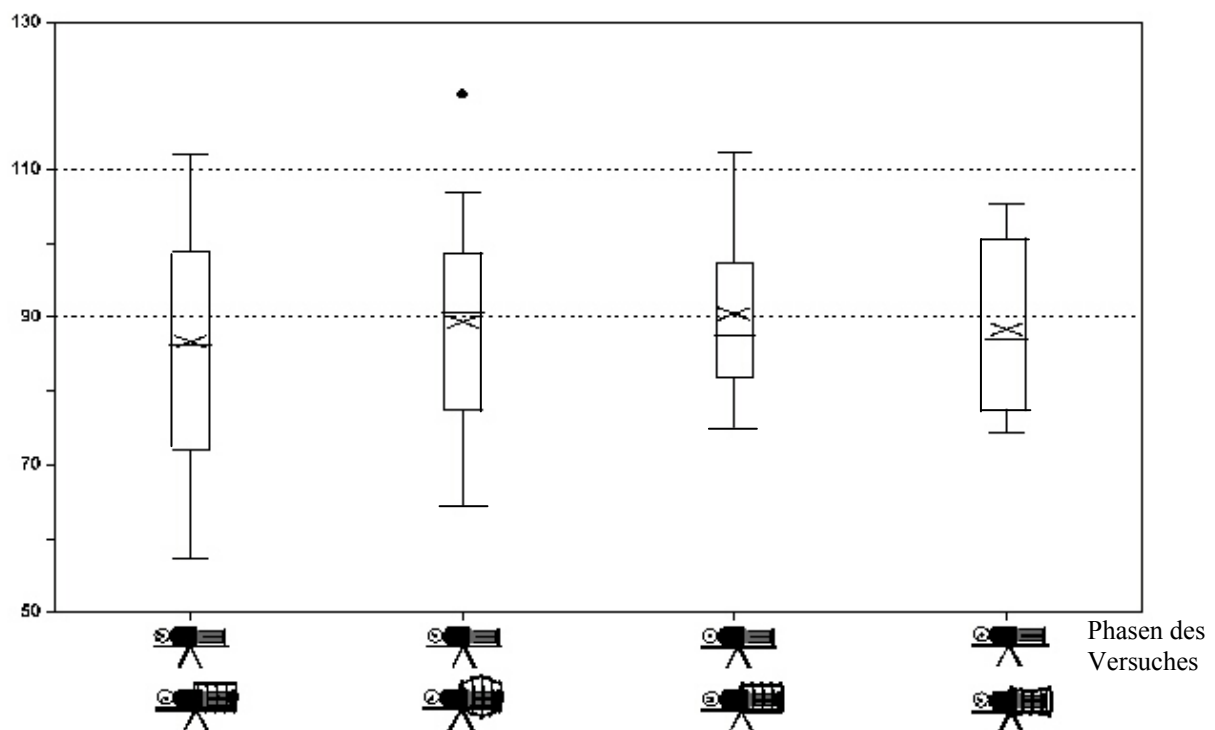


Abb. 4.15: Box&Whisker-Plot: Das Verhalten des systemischen Mitteldrucks [mmHg] unter verschiedenem LBP und in der Horizontalen.

Für den Blutdruck ergibt sich folgendes: Der arterielle Mitteldruck steigt sowohl bei LBPP als auch bei LBNP ähnlich an, dennoch kann nur von einer Tendenz zum Steigen gesprochen werden, denn signifikant sind diese Unterschiede nicht. Trotzdem zeigt sich eine unterschiedliche Gewichtung von systolischem und diastolischem Blutdruck. Während die Steigerung des Mitteldrucks unter LBPP-Einfluss auf einen Anstieg des systolischen Blutdruckes zurückzuführen ist, bleibt der systolische Blutdruck unter LBNP nahezu konstant, der diastolische Blutdruck hingegen steigt leicht an. Alle die beschriebenen Ergebnisse dieses Abschnittes sind nicht signifikant und zeigen nur Tendenzen an.

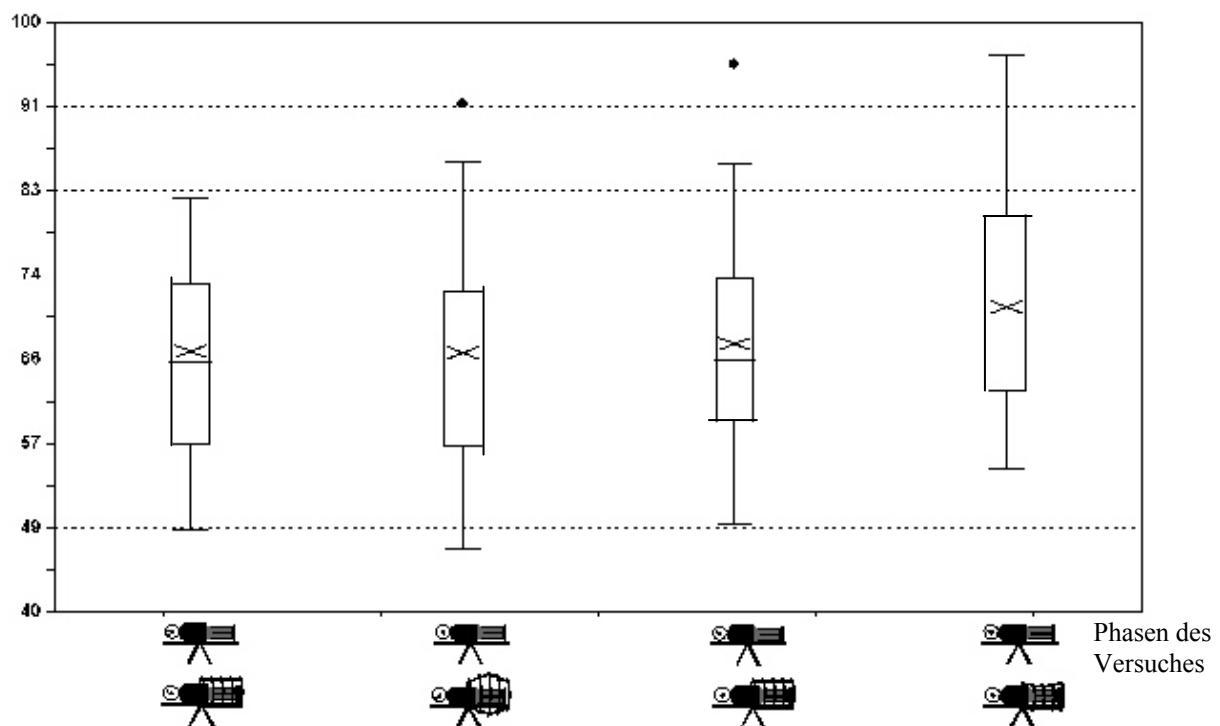


Abb 4.16: Box&Whisker-Plot: Die Herzfrequenz [bpm] in der Horizontalen unter verschiedenen LBP.

Wie in Abbildung 4.16 erkenntlich ist, verändert sich bei einem LBPP von +30 mmHg die Herzfrequenz nicht. Sie bewegt sich um einen Wert von 66,5 bpm. Bei einem LBNP steigt die Herzfrequenz hoch signifikant ($p < 0,01$) auf einen Wert von 71,9 bpm an (Tabelle 4.5).

4.4.2 Blutdruck und Herzfrequenz unter verschiedenen Lower Body Pressures und Head-up Tilt (b-Phasen)

In den Phasen mit einem Head-up Tilt von +30° (Phasen 1b, 2b, 3b und 4b) steigt der Mitteldruck im Bezug auf die Baseline am stärksten an. Es wurde die Differenz der

Mitteldrücke aus Phase 1a (kein LBP/ horizontal) und Phase 1b (kein LBP/ HUT) errechnet und in gleicher Weise die Differenzen aus den korrespondierenden drei anderen Phasen erfasst (2a und 2b, 3a und 3b, 4a und 4b). Bei der Betrachtung des Blutdruckes wurden signifikante Steigerungen des Mitteldrucks aus der Horizontalen zum HUT festgestellt (Abbildung 4.17). Innerhalb der b-Phasen gibt sich kein signifikanter Flussgeschwindigkeitsunterschied. Die Streuung der Werte ist zu hoch.

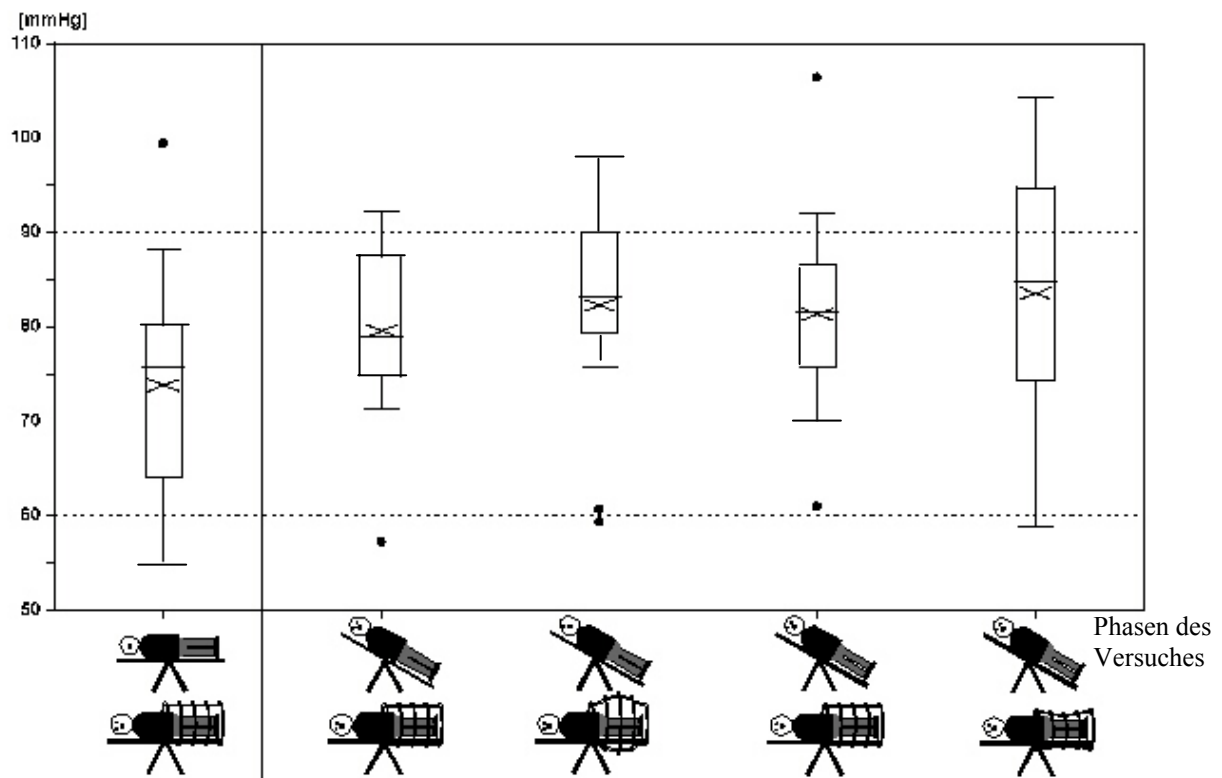


Abb. 4.17: Box&Whisker-Plot: Der arterielle Mitteldruck [mmHg] unter HUT und verschiedenem LBP im Vergleich zur Referenzphase

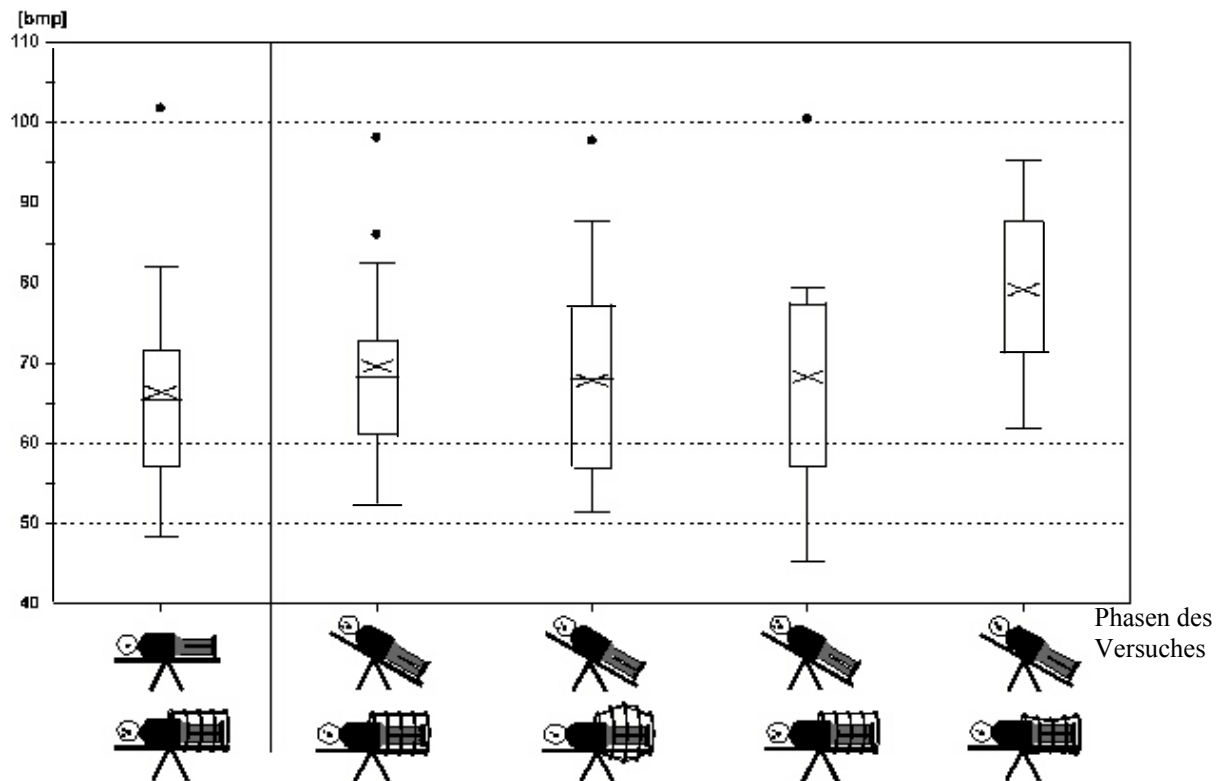


Abb. 4.18: Box&Whisker-Plot: Herzfrequenz unter HUT und verschiedenen LBP im Vergleich zur Referenzphase

Die **Herzfrequenz** bleibt zwischen den verschiedenen b-Phasen, also unter HUT und verschiedenem LBP konstant und schwankt um den Wert 68 bpm. Nur unter HUT und LBNP kommt es zu einem hoch signifikanten Frequenzanstieg auf 79,22 bpm ($p < 0,01$).

4.4.3 Blutdruck und Herzfrequenz unter verschiedenen Lower Body Pressures und Head-down Tilt (d-Phasen)

Für die Phasen, in denen der Tisch um -20° über Kopf geneigt wird (HDT), verhält sich der arterielle Mitteldruck anders als in den Phasen mit HUT: Er bleibt in Bezug auf die Baseline gleich. Im Mittel steigt der Blutdruck nur von dem Wert $86,24 \pm 3,7$ mmHg in Phase 1a auf $87,77 \pm 2,2$ mmHg in den d-Phasen. Dieser Wert wurde aus dem Mittelwert des arteriellen Mitteldrucks der Phasen 1d, 2d, 3d und 4d errechnet. Damit ergibt sich keine signifikante Änderung des arteriellen Mitteldrucks.

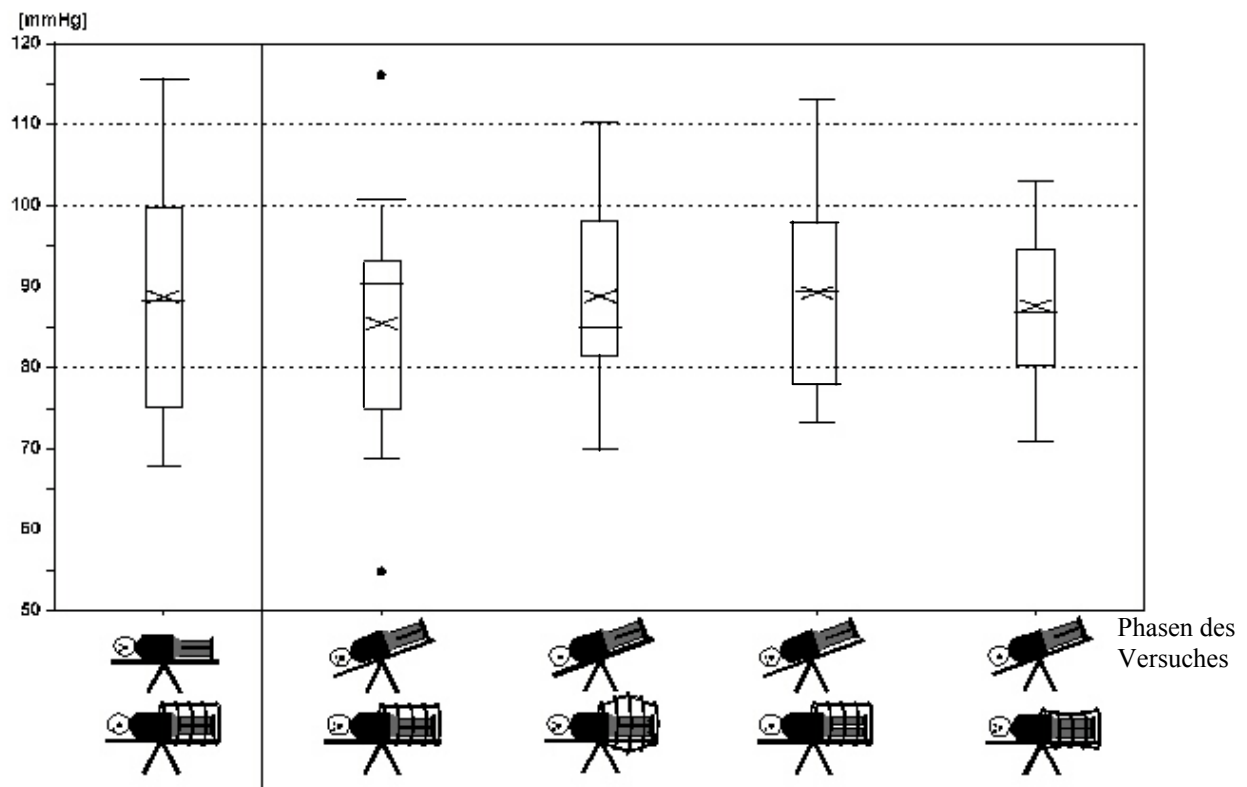


Abb. 4.19: Box&Whisker-Plot: Der arterielle Mitteldruck [mmHg] unter HDT und verschiedenem LBP im Vergleich zur Referenzphase

Die **Herzfrequenz** steigt in Phase 2d (HDT und LBPP) hoch signifikant ($p < 0,01$) gegenüber Phase 1d (HDT und atmosphärischer Druck) an [67,2 bpm in Phase 1d und 70,6 bpm in Phase 2d]. In den übrigen Phasen ist die Herzfrequenz unverändert (Abbildung 4.20).

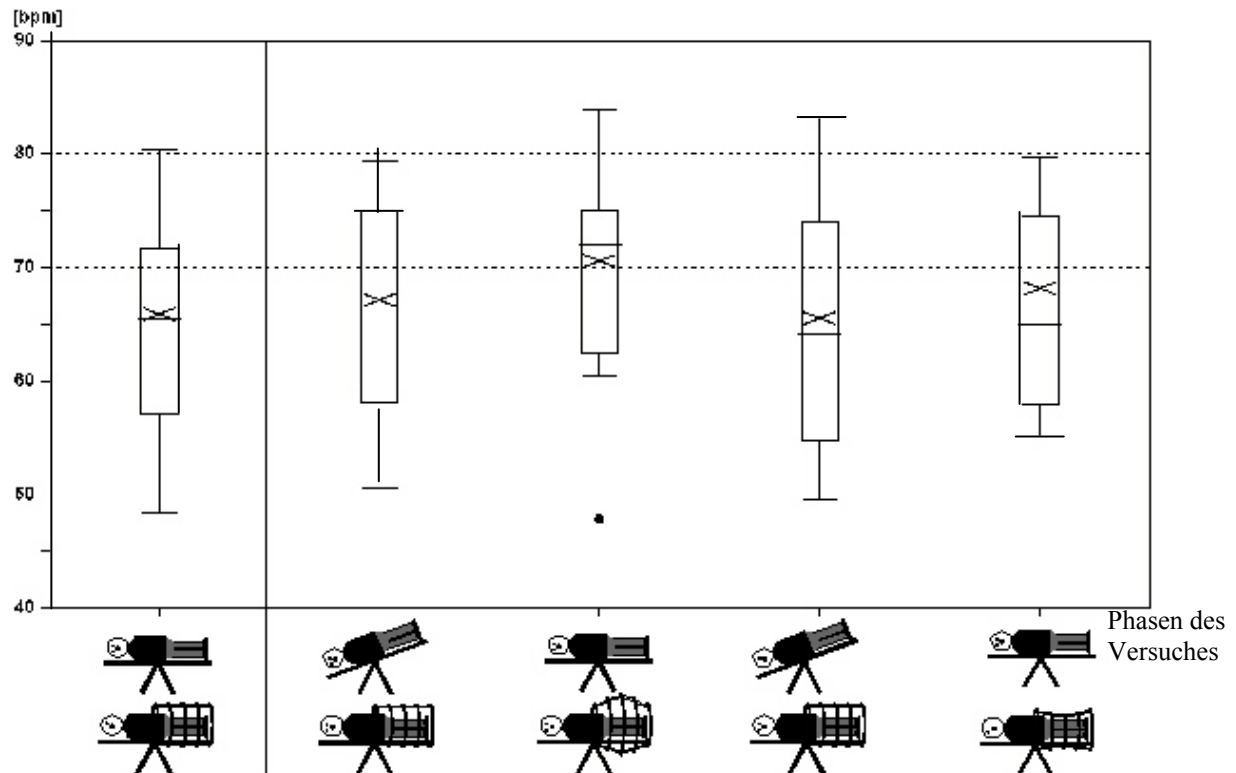


Abb. 4.20: Box&Whisker-Plot: Die Herzfrequenz [bpm] unter HDT und verschiedenem LBP im Vergleich zur Referenzphase

4.4.4 Blutdruck und Herzfrequenz beim Kipptischmanöver ohne Lower Body Pressure (Phasen 1a, b, c, d)

Die Herzfrequenz der Probanden verändert sich nicht signifikant, wenn der Tisch kopfüber (HDT) oder zu den Füßen (HUT) gekippt wird. Der Blutdruck dahingegen verhält sich in den beiden Tiltphasen gegensätzlich. Wie in Tabelle 4.6 ersichtlich, steigt der arterielle Mitteldruck hoch signifikant an, wenn der Tisch zu den Füßen gekippt wird. Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck steigt in der Head-up-Tilt-Phase signifikant. Im Head-down Tilt verändert sich der Blutdruck gegenüber der Baseline nicht signifikant. Das gilt für den Mitteldruck, den systolischen und auch für den diastolischen Blutdruck.

Tabelle 4.6: die kardiovaskulären Parameter Blutdruck und Herzfrequenz in verschiedenen Körperlagen [Mittelwerte \pm sem] (Phase 1a und 1c, 1b, 1d), fett- und kursivgedruckt: hoch signifikant, fettgedruckt: signifikant. $p_{(HUT-Horiz.)}$ = Signifikanzniveau der Differenz zwischen HUT und der Horizontalen. $p_{(HDT-Horiz.)}$ = Signifikanzniveau der Differenz zwischen HDT und der Horizontalen.

	<i>Herzfrequenz</i> <i>[1bpm]</i>	<i>N</i>	<i>Blutdruck</i> <i>[mmHg]</i> <i>Mittel</i>	<i>N</i>	<i>Systole</i>	<i>Diastole</i>
Horizontale	65,0 \pm 3,2	17	89,8 \pm 3,7	17	133,7 \pm 4,5	72,9 \pm 3,7
HUT: 30°	68,3 \pm 2,8	17	95,2 \pm 3,1	17	139,1 \pm 4,8	79,2 \pm 2,8
$p_{(HUT-Horiz.)}$	n.s.		<i>p<0,01</i>		p=0,039	p=0,003
HDT: -20°	66,4 \pm 2,8	17	87,5 \pm 3,1	17	131,4 \pm 4,2	71,1 \pm 2,9
$p_{(HDT-Horiz.)}$	n.s.		n.s.		n.s.	n.s.

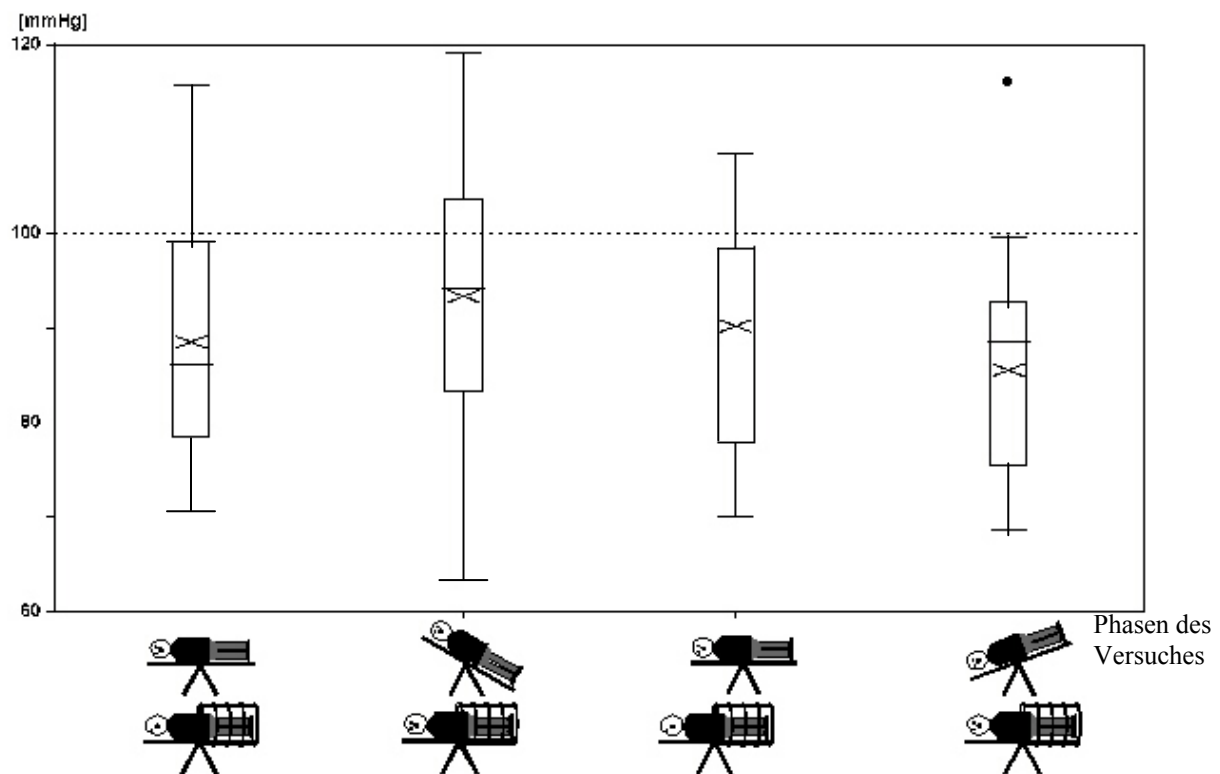


Abb. 4.21: Box&Whisker-Plot: Der mittlere arterielle Mitteldruck [mmHg] beim Kipptischmanöver ohne LBP.

4.5 Vergleich der Ruhephasen ohne Lower Body Pressure (Phase 1 und Phase 3)

Formal sind Phase 1 und Phase 3 identisch, d.h. sie sind unter den selben Bedingungen abgelaufen. Beide Phasen gelten als Baseline-Phasen, denn sie wurden ohne Lower Body Pressure durchgeführt. Bei der Durchführung einer linearen Korrelation der verschiedenen Phasen untereinander (Phase 1a mit 3a, 1b mit 3b, 1c mit 3c, 1d mit 3d und 1e mit 3e), konnte diese Hypothese nicht bestätigt werden. Vor allem bei der venösen Flussgeschwindigkeit im Sinus rectus ergaben sich Differenzen.

4.5.1 Die venöse Flussgeschwindigkeit und deren Amplitude in den Phasen ohne Lower Body Pressure

Die mittlere venöse Flussgeschwindigkeit verhält sich in ihrem Verlauf in den Phasen ohne LBP nicht signifikant unterschiedlich. Bei der Betrachtung der Änderung der venösen Flussgeschwindigkeit zwischen 1a und 1b und zwischen 3a und 3b, d.h. von der Horizontalen in den Head-up Tilt um 30°, erkennt man keinen signifikanten Unterschied. Die Verbindung zwischen den beiden Werten hat die gleiche Steigung in beiden Phasen ohne LBP. Genauso verhält sich die Änderung der venösen Flussgeschwindigkeit von Phase 1c zu 1d im Vergleich zu der Änderung in Phase 3c zu 3d, welche das Kippen aus der Horizontalen in den HDT beschreibt. Zwischen Phase 1 und 3 kann auch hier kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Aus diesen Beobachtungen kann gefolgert werden, dass die Kurven der mittleren venösen Flussgeschwindigkeit (vv_{mean}) im Sinus rectus parallel verlaufen. Dennoch wird in der linearen Korrelation der Teilphasen (Phase 1a mit 3a, 1b mit 3b, 1c mit 3c, 1d mit 3d und 1e mit 3e) ersichtlich, dass die venöse Flussgeschwindigkeit in Phase 1 und in Phase 3 versetzt verlaufen. Jede der oben angeführten linearen Korrelationen ergeben eine hoch signifikante Abhängigkeit voneinander. Die Korrelationskoeffizienten r für vv_{mean} werden in Tabelle 4.7 aufgeführt.

Auch für die Amplitude der venösen Flussgeschwindigkeit gilt, dass sie in den Phasen ohne LBP hoch signifikant korrelieren (Tabelle 4.7).

4.5.2 Die arterielle Flussgeschwindigkeit in den Phasen ohne LBP

Die mittlere arterielle Flussgeschwindigkeit verhält sich in den Phasen 1 und 3 ebenfalls hoch signifikant gleichsinnig (Tabelle 4.7). Da allerdings der Gesamtverlauf der arteriellen

Flussgeschwindigkeit wie oben ausgeführt, keine signifikanten Unterschiede aufweist, ist die Gleichsinnigkeit des arteriellen Flusses in Phasen 1 und 3 nicht verwunderlich.

4.5.3 Der Blutdruck in den Phasen ohne LBP

Der arterielle Mitteldruck ABP_m aus Phase 1 korreliert unter allen Bedingungen (Horizontale, HUT, HDT) hoch signifikant mit dem aus Phase 3 (Tabelle 4.7). Folglich können die beiden Phasen als gleich im Hinblick auf den arteriellen Mitteldruck betrachtet werden.

Tabelle 4.7: Korrelationskoeffizienten r zwischen Phase 1 und Phase 3, den Phasen ohne Lower Body Pressure. vv_{mean} = venöse Flussgeschwindigkeit, vva = Amplitude der venösen Flussgeschwindigkeit, av_{mean} = arterielle Flussgeschwindigkeit, ABP_m = arterieller Mitteldruck

	<i>1a/ 3a</i>	<i>1b/ 3b</i>	<i>1c/ 3c</i>	<i>1d/ 3d</i>	<i>1e/ 3e</i>
r von vv_{mean}	0,98	0,90	0,94	0,92	0,92
r von vva	0,93	0,80	0,86	0,87	0,95
r von av_{mean}	0,81	0,94	0,79	0,86	0,86
r von ABP_m	0,77	0,85	0,89	0,76	0,78

Zusammenfassend ergibt sich, dass die Phasen ohne Lower Body Pressure in den gemessenen Parametern hoch signifikante Ähnlichkeit miteinander haben, allerdings nicht als identisch betrachtet werden können. Phase 2, die Phase mit einem LBPP von +30 mmHg, scheint einen anhaltenden Einfluss auf die anschließende Phase 3 zu haben, die wieder ohne LBP stattfindet.

Tabelle 4.8: Tendenz der Veränderung, die nach Absetzen des LBPP nachhaltig anhält

	<i>nach LBPP</i>
vv_{mean}	↓
vva	↓
av_{mean}	→
ABP_m	↑

4.6 Abhängigkeit der gemessenen Parameter vom Blutdruck

Um die Abhängigkeit der arteriellen und der venösen Flussgeschwindigkeiten vom arteriellen Mitteldruck zu erfassen, wurde eine lineare Korrelation der jeweiligen Änderung zwischen den Phasen durchgeführt. Unter einer Änderung wurde in der vorliegenden Studie die Differenz der Werte zweier aufeinander folgende Phasen verstanden. Die Änderung, also

diese Differenz der Werte, gab Aufschluss über die physiologische Veränderung, die auftrat, wenn der Proband einer neuen Bedingung ausgesetzt wird. Es wurden die Änderungen der arteriellen Flussgeschwindigkeit von einer Horizontalen (Phase 1a) in die HUT-Phase (1b) mit der Änderung des Blutdruckes im gleichen Zeitintervall korreliert. Daneben wurde gleichfalls die venöse Flussgeschwindigkeitsänderung mit dem Blutdruck und die arterielle mit der venösen Flussgeschwindigkeitänderung korreliert.

Die gleiche Prozedur wurde für die Änderungen der Parameter von der Horizontalen (1c) in den Head-down Tilt (1d), und für die gleichen Phasen unter LBPP (2a nach 2b und 2c nach 2d) und LBNP (4a nach 4b und 4c nach 4d) durchgeführt. Nach gleichem Muster wurde auch Phase 3, die zweite Phase ohne LBP ausgewertet (3a nach 3b und 3c nach 3d).

Um die Übersichtlichkeit zu gewährleisten, werden die Ergebnisse getrennt nach den einzelnen Parametern aufgeführt.

4.6.1 Abhängigkeit der arteriellen Flussgeschwindigkeit vom Blutdruck

Die arterielle Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media hängt nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie nicht von dem arteriell-systemischen Blutdruck ab. Zur Veranschaulichung wird die lineare Korrelation der arteriellen Flussgeschwindigkeit und des Blutdruckes aus Phase 1a/ 1b stellvertretend für die anderen Vorgänge graphisch dargestellt (Abbildung 4.22).

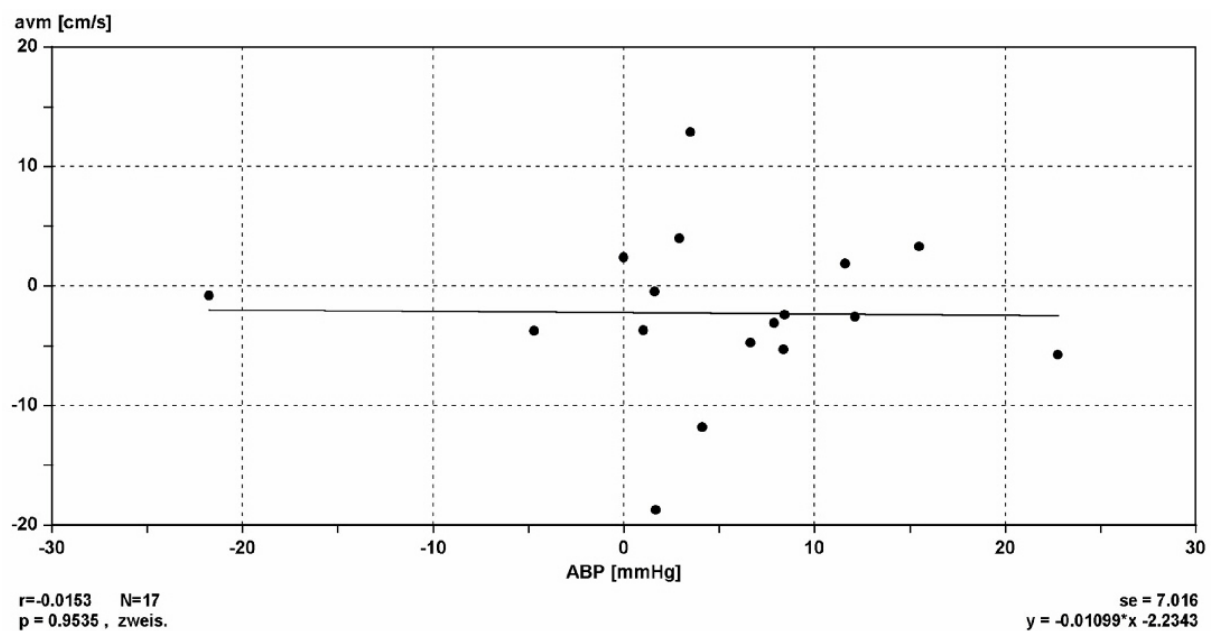


Abb. 4.22: Abhängigkeit der arteriellen Flussgeschwindigkeit vom arteriellen Mitteldruck: Beispiel Änderung von Phase 1a nach 1b, also von der Horizontalen in den HUT unter atmosphärischem Unterkörperumgebungsdruck.

Bei der linearen Korrelation der Änderungen des Blutdruckes und der arteriellen Flussgeschwindigkeit zwischen Phase 1a (kein LBP/ horizontal) und Phase 1b (kein LBP/ HUT) fand sich kein Zusammenhang (Tabelle 4.9). Während der Mitteldruck anstieg, fiel die Flussgeschwindigkeit im selben Zeitraum ab. Die Abhängigkeit der arteriellen Flussgeschwindigkeit von dem Mitteldruck zwischen Phase 1c (kein LBP/ Horizontal) und 1d (kein LBP/ HDT) zeigte ebenfalls keine signifikante Korrelation.

Tabelle 4.9: r = Korrelationskoeffizienten zwischen arterieller Flussgeschwindigkeit und arteriellem Mitteldruck in verschiedenen Phasen, p = Signifikanzniveau, fettgedruckt: signifikant

	<i>1a/ 1b</i>	<i>1c/ 1d</i>	<i>2a/ 2b</i>	<i>2c/ 2d</i>	<i>3a/ 3b</i>	<i>3c/ 3d</i>	<i>4a/ 4b</i>	<i>4c/ 4d</i>
r	-0,02	0,28	-0,44	-0,71	0,01	0,06	0,46	0,22
p	n.s.	n.s.	n.s.	0,014	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

In Phase 2a (LBPP/ horizontal) zu 2b (LBPP/ HUT) streuen die einzelnen Werte der Probanden ebenfalls und es lassen sich keine Abhängigkeiten erkennen (Tabelle 4.8). In der Phase des Überdrucks von +30 mmHg fällt ausnahmsweise eine Signifikanz im Zusammenhang der Änderungen von arterieller Flussgeschwindigkeit und Blutdruck auf, als der Tisch aus der Horizontalen in den HDT gekippt wurde (Phase 2c nach 2d).

Von den Phasen 3a (kein LBP/ Horizontale) zu 3b (kein LBP/ HUT) und von Phase 3c (kein LBP/ horizontal) zu 3d (kein LBP/ HDT) zeigt sich folgendes Bild: Die Werte der Abhängigkeit zwischen der arteriellen Flussgeschwindigkeit und dem Blutdruck streuen enorm und korrelieren daher nicht. Auch die untersuchten Phasen 4a nach 4b (LBNP/ von der Horizontalen in den HUT) und 4c nach 4d (LBNP/ von der Horizontalen in den HDT) bieten keine Anhaltspunkte einer Korrelation der beiden Parameter Blutdruck und arterielle Flussgeschwindigkeit (Tabelle 4.9).

Abschließend lässt sich also folgern, dass die arterielle Flussgeschwindigkeit der ACM nicht vom arteriellen Mitteldruck abhängt.

4.6.2 Abhängigkeit der venösen Flussgeschwindigkeit vom Blutdruck

Eine Abhängigkeit der venösen Flussgeschwindigkeit von den Schwankungen des arteriellen Mitteldruckes wurde nicht festgestellt. Zur Illustration der Ergebnisse wird stellvertretend auch für die anderen Rechnungen die Korrelation der venösen Flussgeschwindigkeit mit dem mittleren arteriellen Blutdruck aus der Phase 1a/ 1b vorgeführt, in der der Proband ohne LBP aus der Horizontalen in den HUT gekippt wird (Abbildung 4.23)

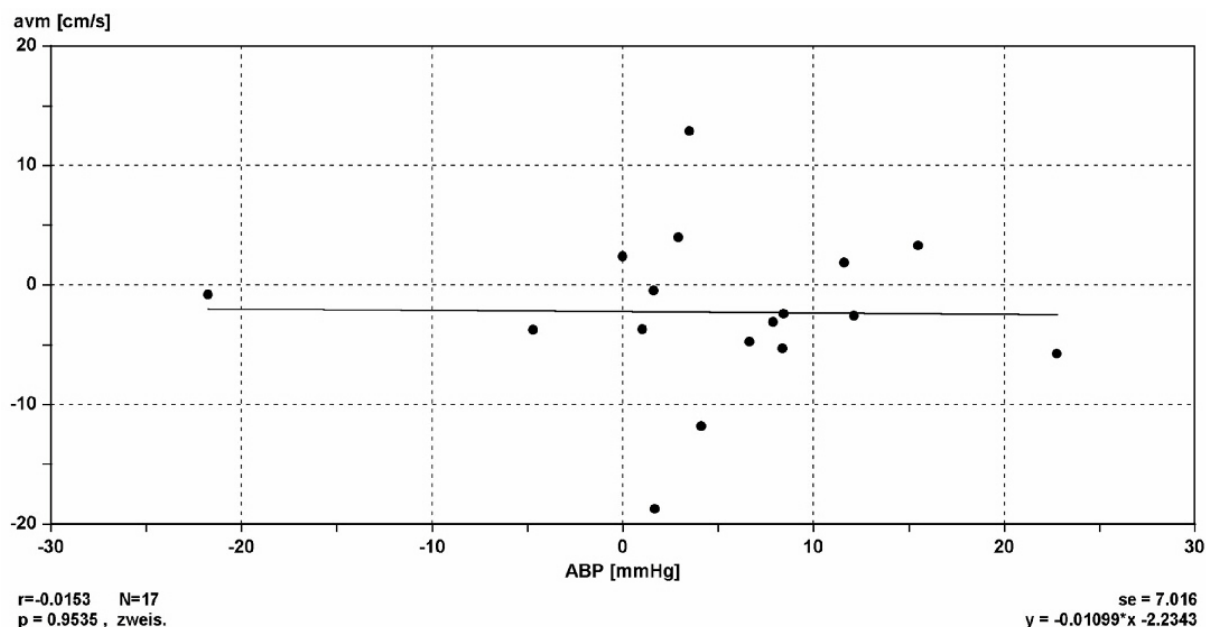


Abb. 4.23: Abhängigkeit der venösen Flussgeschwindigkeit vom arteriellen Mitteldruck: Beispiel Änderung von Phase 1a nach 1b, also von der Horizontalen in den HUT unter atmosphärischem Unterkörperumgebungsdruck.

Bei der Betrachtung der Änderungen dieser beiden Parameter, venöse Flussgeschwindigkeit und Blutdruck, von Phase 1a zu 1b, also von der Horizontalen in den HUT, lässt sich eine Tendenz zur Abhängigkeit der venösen Flussgeschwindigkeit von dem arteriellen Blutdruck

erkennen, aber es lässt sich keine Signifikanz beobachten. Auch von der Horizontalen in den HDT (Phase 1c/ 1d) zeigt sich ebenfalls keine Abhängigkeit.

Tabelle 4.10: r = Korrelationskoeffizienten zwischen arterieller Flussgeschwindigkeit und arteriellem Mitteldruck in verschiedenen Phasen, p = Signifikanzniveau, fettgedruckt: signifikant

	<i>1a/ 1b</i>	<i>1c/ 1d</i>	<i>2a/ 2b</i>	<i>2c/ 2d</i>	<i>3a/ 3b</i>	<i>3c/ 3d</i>	<i>4a/ 4b</i>	<i>4c/ 4d</i>
r	-0,14	0,37	0,08	-0,15	0,04	0,17	0,49	0,53
p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,052	0,032.
							n.s.	

In der Phase mit LBPP (Phase 2) ist für die Änderung der venösen Flussgeschwindigkeit im Sinus rectus in Abhängigkeit vom arteriellen Mitteldruck keine Signifikanz zu sehen, weder für das Kippen aus der Horizontalen in den HUT (Phase 2a nach 2b) noch für das Kippen aus der Horizontalen in den HDT (Phase 2c nach 2d).

Weder in Phase 3a (kein LBP/ horizontal) zu 3b (kein LBP/ HUT) noch in Phase 3c (kein LBP/ horizontal) zu 3d (kein LBP/ HDT) fällt ein Zusammenhang zwischen den beiden Parametern v_{mean} und ABP_m auf.

In der Phase 4, derjenigen mit LBNP, liefert die Untersuchung andere Ergebnisse: Von der Horizontalen in den HUT (4a nach 4b) fällt auf, dass mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,49$ nahezu ein Zusammenhang zwischen der venösen Flussgeschwindigkeit und dem arteriellen Mitteldruck festgestellt werden konnte, aber auch dieser Wert verfehlt, wenn auch knapp, die Signifikanz ($p = 0,052$). Eine signifikante Korrelation zwischen den Änderungen von venöser Flussgeschwindigkeit und arteriellem Mitteldruck kann nur von der Horizontalen in den HDT (Phase 4c/ 4d) ermittelt werden. Die Änderung aus der Horizontalen in die -20°-kopfüber-Lage scheint eine Abhängigkeit der venösen Flussgeschwindigkeit vom arteriell-systemischen Blutdrucks zu produzieren (Tabelle 4.10).

4.6.3 Abhängigkeit der Herzfrequenz vom Blutdruck

Die Änderungen der Herzfrequenz von einer zur nächsten Phase ist in den meisten Fällen nicht von dem arteriell-systemischen Blutdruck abhängig (Tabelle 4.11).

Tabelle 4.11: r: Korrelationskoeffizienten zwischen der Herzfrequenz und dem arteriell-systemischen Blutdruck in verschiedenen Phasen; p: Signifikanzniveau; fettgedruckt: signifikante Korrelation.

Phase	1a/ 1b	1c/ 1d	2a/ 2b	2c/ 2d	3a/ 3b	3c/ 3d	4a/ 4b	4c/ 4d
r	-0,52	0,50	0,39	-0,10	0,12	-0,34	-0,24	0,28
p	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

In Tabelle 4.11 ist ersichtlich, dass nur die Änderungen aus der Horizontalen in den Head-up Tilt bei atmosphärischen Druckverhältnissen (Phase 1a zu 1b) eine negative Korrelation zwischen Herzfrequenz und arteriellem Blutdruck hervorrufen. In allen anderen Phasen können keine Korrelationen festgestellt werden. Zu beachten ist, dass die Korrelation von Phase 1a/ 1b sich nicht in Phase 3a/ 3b wiederholen lässt, obwohl die Phasen 1 und 3 in gleicher Weise durchgeführt wurden und miteinander korrelieren.

4.7 Abhängigkeit der venösen und arteriellen Flussgeschwindigkeit von der Herzfrequenz

Bei der Untersuchung der Abhängigkeit der venösen und arteriellen Flussgeschwindigkeit von der Herzfrequenz wird genauso vorgegangen wie bei der Erfassung der Abhängigkeit vom Blutdruck (siehe vorheriges Kapitel).

In der vorliegenden Studie lässt sich keine Abhängigkeit der arteriellen Flussgeschwindigkeit von der Herzfrequenz feststellen (Tabelle 4.12). In jeder Phase der Untersuchung ließen sich ähnliche Ergebnisse erheben.

Tabelle 4.12: r: Korrelationskoeffizienten zwischen Herzfrequenz und arterieller Flussgeschwindigkeit in verschiedenen Phasen, p: Signifikanzniveau

	1a/ 1b	1c/ 1d	2a/ 2b	2c/ 2d	3a/ 3b	3c/ 3d	4a/ 4b	4c/ 4d
r	0,21	0,04	-0,17	0,09	0,11	0,03	-0,04	0,27
p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Zwischen der Herzfrequenz und der venösen Flussgeschwindigkeit lässt sich nur in einer Phasenänderung eine Korrelation feststellen. Es handelt sich dabei um die Phase 3, der Phase ohne Lower Body Pressure, und dabei um die Kippung aus der Horizontalen in den Head-down Tilt (3c nach 3d). Es ist allerdings auffällig, dass in den gleich aufgebauten Phasen 1c und 1d diese Korrelation nicht vorliegt (Tabelle 4.13).

Tabelle 4.13: r: Korrelationskoeffizienten zwischen Herzfrequenz und venöser Flussgeschwindigkeit in verschiedenen Phasen; p: Signifikanzniveau; fett- und kursivgedruckt: hoch signifikante Korrelation

Phase	1a/ 1b	1c/ 1d	2a/ 2b	2c/ 2d	3a/ 3b	3c/ 3d	4a/ 4b	4c/ 4d
r	0,19	0,13	-0,23	0,15	0,30	-0,70	-0,30	0,49
p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,01	n.s.	n.s.

4.8 Abhängigkeit der venösen von der arteriellen Flussgeschwindigkeit

Interessant für die vorliegende Studie ist, ob die venöse von der arteriellen Flussgeschwindigkeit abhängt. Auch hier wird eine lineare Korrelation zwischen den Parametern gerechnet (Tabelle 4.14).

Tabelle 4.14: r: Korrelationskoeffizienten zwischen der arteriellen und der venösen Flussgeschwindigkeit in verschiedenen Phasen; p: Signifikanzniveau; fettgedruckt: signifikante Korrelation; fett- und kursivgedruckt: hoch signifikante Korrelation

Phase	1a/ 1b	1c/ 1d	2a/ 2b	2c/ 2d	3a/ 3b	3c/ 3d	4a/ 4b	4c/ 4d
r	0,19	0,78	0,31	0,57	0,01	0,16	0,60	-0,12
p	n.s.	<0,01	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	n.s.

Die beiden signifikanten Korrelationen, die eine von Phase 1c nach 1d, also von der Horizontalen in den HDT von -20°, die andere von Phase 4a nach 4b, von der Horizontalen in den HUT von 30° bei einem LBNP von -30 mmHg, fallen ins Auge. Hierbei ist zu bemerken, dass die Korrelation von Phase 1c nach 1d nicht in Phase 3c nach 3d wieder vorkommt, obwohl die Phasen gleich aufgebaut sind.

4.9 Kreuzkorrelationsberechnungen zwischen den verschiedenen Signalen

Die Kreuzkorrelation ermöglicht eine Aussage über den zeitlichen Versatz von zwei Kurven. Im Folgenden wird untersucht, ob Änderungen im Versatz dieser Kurven im Laufe des Versuches beobachtet werden können und eine Aussage über die Auswirkung des einen auf das andere Signal unter verschiedenen Bedingungen gemacht werden kann.

4.9.1 Der zeitliche Versatz des arteriellen und des venösen Signals

Bei der Begutachtung der Kreuzkorrelation zwischen dem venösen und dem arteriellen Signal fallen keine bemerkenswerten Ergebnisse auf. Die Varianz ist zu groß, als dass eine gültige Regelmäßigkeit entdeckt werden könnte, die diese Signale über den Faktor Zeit miteinander verbindet.

4.9.2 Der zeitliche Versatz des arteriellen Signals und des arteriellen Blutdrucks

Über den ganzen Verlauf des Versuches hinweg ändert sich der Versatz der Kurven des Blutdruckes und der arteriellen Flussgeschwindigkeit nicht. Er beträgt zwischen $0,068 \pm 0,004s$ in Phase 1d (kein LBP/ HDT) und $0,082 \pm 0,011s$ in Phase 2d (LBPP/ HDT). Dies bedeutet, dass der zeitliche Versatz des arteriellen Blutdruckes und des Blutflusses in der A. cerebri med. praktisch gleich bleibt egal welchen Bedingungen der Proband unterliegt.

4.9.3 Der zeitliche Versatz des venösen Signals und des arteriellen Blutdrucks

Auch bei dem zeitlichen Versatz des venösen Signals und des arteriellen Blutdruckes lassen sich keine allgemeingültigen Aussagen treffen. Die Standardabweichung der errechneten Kreuzkorrelationen sind so groß, dass keine Aussagen über die Richtungen gemacht werden kann, in die sich der Zeitversatz bei einzelnen Probanden verändern wird, wenn man ihn verschiedenen Bedingungen aussetzt.

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, die statische zerebral-venöse Autoregulation zu untersuchen. Dabei wurden folgende Parameter und Methoden herangezogen: Transkranielle Dopplersonographie mit kontinuierlicher Ableitung der Blutflussgeschwindigkeit im Sinus rectus und in der A. cerebri media (ACM), kontinuierliche, nicht invasive Erfassung des systemisch-arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz, die durch eine Peak-to-Peak Frequenzberechnung erfolgte. Im Folgenden sollen die hier verwandten Methoden, resultierende Befunde und die daraus für Anschlussuntersuchungen ableitbaren Implikationen kritisch diskutiert werden.

5.1 Methoden

5.1.1 Untersuchung des Sinus rectus über das okzipitale akustische Schallfenster

Die Analyse der biometrischen Daten ergab, dass der Kopfumfang unserer Probanden invers mit dem Vorhandensein eines okzipitalen Schallfensters für den Sinus rectus zusammenhing. Da bei Frauen im Schnitt der Kopf etwas kleiner als bei Männern ist, fanden sich mehr Frauen als Männer, bei denen ein okzipitales akustisches Schallfenster nachweisbar war. Die Kopfumfangmessung konnte mit Hilfe der Sondenhalterung einheitlich durchgeführt werden, wobei die Messung eine Genauigkeit von einem halben Zentimeter hatte. In der vorliegenden Studie konnte ein geeignetes okzipitales Knochenfenster bei nur 58 % der Probanden gefunden werden. In anderen TCD-Studien wird das Vorkommen mit 71 bis 100 % angegeben (Aaslid et al., 1991, Canhão et al., 1998, Schoser et al., 1999, Shakhnovich et al., 1999). Bei Verwendung der transkraniellen Farbduplexsonographie erreichten Baumgartner, Nirkko und Mitarbeiter (1997) über das okzipitale akustische Schallfenster eine Detektionsrate des Sinus rectus von 81 %. Bei dieser Untersuchung zeigte sich auch eine deutliche Abhängigkeit des Vorhandenseins dieses Zugangswegs vom Alter; bei über 60-jährigen ist die Detektionsrate nur sehr gering. Neben der von Shakhnovich und Mitarbeitern (1999) mitgeteilten und von keiner anderen Arbeitsgruppe je reproduzierten Detektionsrate von 100%, erklärt sich die niedrige Detektionsrate in der vorliegenden Arbeit trotz des relativ jungen Alters der Probanden aus den hohen Anforderungen an die Signalqualität, die eine kontinuierliche Erfassung über eine fixierte Sonde stellte.

Die Verwendung des okzipitalen Knochenfensters zur Darstellung von intrazerebralen Sinus und Venen findet erst seit den 90er Jahren mehr Beachtung. Gründe hierfür sind das gestiegene Interesse an der nicht-invasiven Untersuchung der zerebralen Autoregulation (Aaslid et al., 1991, Rosengarten et al., 2002) und die Entwicklung der venösen transkraniellen Doppler- und Duplexsonographie zu einem Monitoringverfahren bei Sinus- und Hirnvenenthrombosen (Übersicht bei Schreiber et al., 2002).

Unsere Ergebnisse bezüglich Insuffizienzrate des okzipitalen akustischen Schallfensters erscheinen nützlich für die Auswahl geeigneter Probanden oder Patienten für zukünftige Studien dieser Art. Es bietet sich an, nach geeigneten Probanden unter Personen mit eher kleiner Hutgröße (< 56 cm) zu suchen. Ähnliche Ergebnisse wurde in der Literatur bisher nicht mitgeteilt.

Ein temporales Schallfenster findet sich hingegen bei 92 % der Menschen unter 50 Jahren. Es ist bei Männern öfter als bei Frauen vorhanden, während die Detektionsrate mit dem Alter abfällt (Marinoni et al., 1997). In der vorliegenden Studie gab es nur eine Person, die kein temporales Schallfenster aufwies, was bei dem jungen Durchschnittsalter unserer Probanden nicht verwundert.

Das Vorhandensein geeigneter Knochenfenster war Voraussetzung für die Teilnahme an der vorliegenden Studie. Es führt zu einer Vorselektion der Stichprobe, die die Repräsentativität der Ergebnisse auf Personen mit bestimmten anatomischen Gegebenheiten einschränkt. Diese Einschränkung wurde jedoch als nicht bedeutungsvoll eingestuft, da kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines Knochenfensters und den gemessenen physiologischen Parametern bekannt ist.

5.1.2 Transkranielle Dopplersonographie

In dieser Studie wurden venöse und arterielle Strömungsgeschwindigkeiten untersucht. Von der Flussgeschwindigkeit kann auf das Flussvolumen, das eigentlich interessiert, geschlossen werden, sofern keine Durchmesseränderungen der Gefäße auftreten. Die gemessenen Flussgeschwindigkeiten entsprechen den realen ohne wesentlichen systematischen Fehler, solange darauf geachtet wird, dass der Beschallungswinkel relativ zum Gefäß unter einem Winkel von 30° bleibt. Dies ist bei der TCD-Ableitung der ACM regelmäßig gewährleistet (von Reutern et al., 2000). Der Beschallungswinkel für den Sinus rectus ist vom okzipitalen Knochenfenster aus ca. 3° (Baumgartner, Nirkko et al., 1997). Auch die Flussgeschwindigkeit

in der ACM und deren Autoregulation kann mit der TCD beurteilt werden, da der zerebrale Blutfluss und die mittlere Flussgeschwindigkeit in der ACM gut korrelieren (Larsen et al., 1994). Die Veränderung des Gefäßdurchmessers in der ACM beträgt höchstens ca. 5-10 % (Valdúeza et al., 1999, Schreiber et al., 2000, Larsen et al., 1994, Giller et al., 1993). Daher ergibt sich nur ein vernachlässigbarer Fehler beim Rückschluss auf den zerebralen Blutfluss.

Artefakte bei der TCD-Ableitung entstehen bei schlechtem Schallwinkel, bei Bewegung des Patienten und bei plötzlichen Erschütterungen, wie beim Husten oder Lachen. Sie sind in der TCD-Sonographie erkenntlich durch „Ausreißerwerte“, Abweichungen von der Hüllkurve. Die erhaltenen Signale konnten mit Hilfe des in der TCD-7-Software enthaltenen „Repair-Shops“ von Artefakten befreit werden. Dieses ist ein manuelles, also kein rechnerisches Verfahren, was den Nachteil birgt, dass es im Ermessen des Versuchsleiters liegt, welche Signalstücke gut zu verwerten sind und welche lieber verworfen werden sollten. In der vorliegenden Studie ist darauf geachtet worden, dass die sogenannte Hüllkurve in ihrer Ganzheit erhalten war, um eine hohe Messqualität zu gewährleisten. Einige Artefakte wurden toleriert, aber nur, wenn dadurch kein Kurvenstück fehlte. Der Kurvenverlauf mußte dabei klar erkennbar sein.

Bei der Auswertung der Daten wurde kein Filter verwendet, womit gewährleistet wurde, dass Kurvenspitzen zeitlich nicht verschoben wurden, wie dies häufig bei einer Low-pass-Filterung auftritt.

5.1.3 Die Sondenhalterung

Die entwickelte Sondenhalterung gewährleistete eine hohe Messkonstanz. Es wurde bei der Konzipierung der Halterung streng darauf geachtet, dass die mit ihrer Hilfe platzierten Sonden sowohl das ACM-, als auch das Sinus-rectus-Signal sicher mit konstantem Winkel erfassen. Trotz der durchgeführten Manöver verrutschte die Sonde kaum, so dass eine hohe Messreliabilität gewährleistet werden konnte.

Durch die Länge des Versuches und die Bewegung, der jeder Proband durch Kippung und Druck an den Beinen ausgesetzt wurde, waren nicht alle TCD- und Blutdrucksignale in jeder Phase des Versuches von gleicher Qualität. Bei der Auswertung wurde berücksichtigt, dass mindestens 10 komplette Herzzyklen pro Signal (ACM, Sinus rectus und Blutdruck) und Phase ausreichend gut abgeleitet waren, um in die Auswertung aufgenommen zu werden.

5.1.4 Die Blutdruckmessung

Die nicht-invasive Blutdruckmessung mittels Finapres® ermöglicht eine kontinuierliche Messung des Blutdrucks. Verglichen mit intraarteriell gemessenen Werten zeigt sich, dass sowohl die systolischen als auch die diastolischen mittels Finapres® ermittelten Blutdruckwerte signifikant (maximal 10 mmHg systolisch) unterschätzt werden, allerdings in hohem Maße miteinander korrelieren (McKenzie, 1991). Es können folglich Blutdruckveränderungen korrekt und annähernd verzögerungsfrei festgestellt werden, aber die einzelnen Werte können nicht als absolute Werte angesehen werden.

Hinzu kommt, dass die Blutdruckmessung mittels Finapres® nicht auf Herzhöhe stattfindet, eine Voraussetzung, die für eine Blutdruckmessung wünschenswert wäre (Stober, 1990). Der Körperschwerpunkt liegt auf der Kippachse. Demgemäß verändert der Finger infolge seiner Nähe zum Schwerpunkt seine Position beim Kippen gegenüber der Herzhöhe je nach Kipplage, so dass der Blutdruck mal relativ zu hoch und mal relativ zu niedrig gemessen wird. Zwar wurde darauf geachtet, dass am Untersuchungsarm das Gewebe nicht gedrückt wurde, um die Messung nicht zu verfälschen, doch aus den oben genannten Gründen waren die Mittelwerte des Blutdrucks schwer zu interpretieren.

Die Blutdruckmessung mittels Finapres® wurde gewählt, da sie eine geringere Belastung für den Probanden darstellt als eine invasive, intraarterielle Messung. Die Ungenauigkeiten der Messung wurden deshalb hingenommen. Eine weitere Möglichkeit wäre, den Blutdruck auf konventionelle Art mit einer Blutdruckmanschette zu messen. Nachteil dieser Methode ist es allerdings, dass keine kontinuierliche Messung möglich ist, eine Voraussetzung, die in der vorliegenden Studie wünschenswert war.

5.1.5 Die Erfassung der Herzfrequenz

Der Herzfrequenzwert, der mit Finapres® erfaßt wurde, war zeitlich ungenau, da die gemessene Herzfrequenz über 20 Sekunden gemittelt und dann erst auf dem Bildschirm gezeigt wurde. Daher wurde alternativ eine Peak-to-Peak Frequenzberechnung an Hand der systolischen Maximalwerte im Signal des Blutdrucks oder des ACM-Signals vorgenommen. So war es möglich, die exakten Herzfrequenzwerte innerhalb der für die anderen Parameter relevanten Zeitfenster zu berechnen.

5.2 Analysemethoden

5.2.1 Ausgewertete Teilstücke der Phasen

Hatten sich der Winkel und der Druck einmal eingestellt, wurde angenommen, dass die resultierenden physiologischen Veränderungen in der Phase konstant bleiben. Es wurde bei der Auswahl der auszuwertenden Kurvenstücke darauf geachtet, dass die mindestens 10 ausgewählten Herzzyklen nicht in den ersten 15 Sekunden nach Phasenbeginn lagen, um zu gewährleisten, dass zumindest annähernd Steady-state Bedingungen erfüllt waren. Denn sowohl das Einstellen des richtigen Winkels, als auch die Einstellung des Drucks in der Druckkammer benötigten etwa 10 Sekunden.

Wie die Beobachtungen der physiologischen Reaktionen auf ein Valsalvamanöver in der Literatur zeigen, sind diese Reaktionsmuster sehr komplex. Allein der Blutdruck und die Herzfrequenz ändern sich mehrfach in einer Zeitspanne von ca. 20 Sekunden während und nach einem Valsalvamanöver (Stober, 1990) und erschweren somit die Analyse. In diesem Versuch wurde daher nicht die dynamische, sondern die statische Autoregulation untersucht.

5.2.2 Die Kreuzkorrelation

Zur Berechnung der Kreuzkorrelation sind zwei vollständig auswertbare Kurven im selben Zeitraum und über 10 Herzzyklen hinweg nötig. Im Fall, dass keine Kreuzkorrelationen in einzelnen Phasen berechnet werden kann, kann das folgende Gründe haben: Erstens können ein oder beide Signale unvollständig sein. Zweitens kann eines der Signale keine Varianz aufweisen, wie das bei dem Signal des Sinus rectus oft der Fall ist auf Grund des physiologischen Verhaltens der venösen Flussgeschwindigkeit.

5.3 Ergebnisse der untersuchten Parameter

5.3.1 Kombination von Lower Body Pressure und Kipptischmanöver

Mit beiden Verfahren, Lower Body Pressure und Kipptischmanöver, wird eine gerichtete Blutvolumenverschiebung erreicht. Das heißt, dass sich die Verfahren ergänzen oder aufheben können, je nachdem, ob sie gleich- oder gegensätzlich appliziert werden. Da sich sowohl bei Head-down Tilt als auch bei Überdruck auf die Beine Volumen in den oberen Körperteil verschiebt, kann die Phase, in der beide Bedingungen gleichzeitig vorkommen, als

diejenige angenommen werden, in der die Blutvolumenverschiebung und daher auch die physiologische Reaktion am stärksten ausgeprägt ist. Es handelt sich dabei um Phase 2d. Umgekehrt verhält es sich bei Head-up Tilt und Unterdruck an den Beinen. Die stärkste Blutvolumenverschiebung in die Beine (venöses Pooling) tritt in Phase 4b auf, in der diese Bedingungen kombiniert wurden.

Dazu sollte auch erwähnt werden, dass sich die Methoden auch aufheben können, wie Saborowski in seiner Arbeit zeigte (Abbildung 5.2).

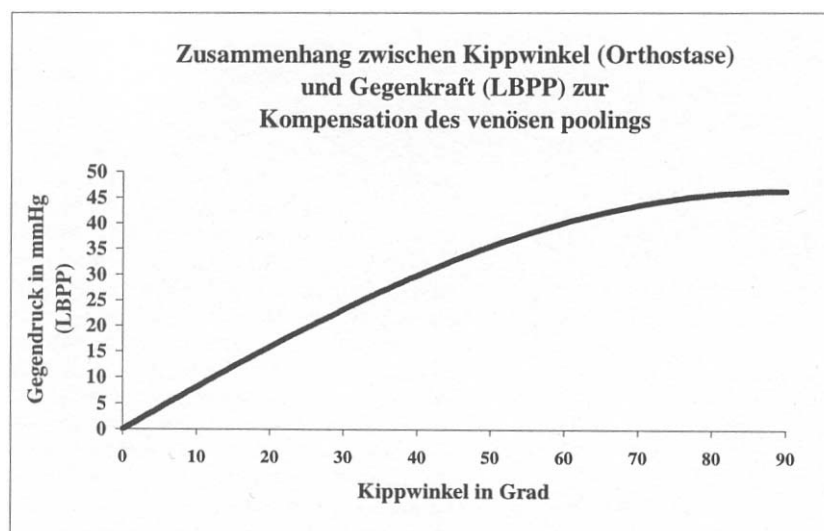


Abbildung 5.2: Zusammenhang zwischen Kippwinkel (Orthostase) und Gegenkraft (LBPP) zur Kompensation des venösen Poolings (Saborowski, 2001)

Dass LBNP und HUT ähnliche Auswirkungen haben, erklärt sich durch die Blutvolumenverschiebung, bei der das zentrale Blutvolumen abnimmt. Unterdruck von außen auf die Beine appliziert bewirkt dabei einen schwerkraftähnlichen Effekt auf die Blutverteilung.

Dieser wird im Allgemeinen durch rasches Aufstehen binnen 3-4 Sekunden aus dem Liegen heraus oder durch schnelles passives Aufrichten untersucht (Stober, 1990). In der vorliegenden Studie dauerte eine Kippung um +30° allerdings schon 10 Sekunden. Es lässt sich also die Vergleichbarkeit des durchgeführten Head-up Tilt mit einer ausgeprägten Orthostasereaktion in Frage stellen, zum einen wegen der verlängerten Dauer des Kippvorganges zum anderen auf Grund des kleineren Winkels von nur 30° statt 90°. Dies kann der Grund sein, weshalb in einigen Fällen keine deutliche Reaktion der Herzfrequenz und des Blutdruckes auftraten.

5.3.2 Referenzwerte für die venöse und die arterielle Flussgeschwindigkeit

Um zu überprüfen, in wie weit unsere Messergebnisse mit den publizierten Referenzwerten übereinstimmen, wurden die Mittelwerte der Strömungsgeschwindigkeiten in den Referenz- bzw. Ruhephasen mit Literaturangaben verglichen (siehe hierzu Tabelle 5.1).

Tabelle 5.1: Referenzwertvergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit Ergebnissen aus der Literatur, n: Mittelwerte \pm Standardabweichungen in cm/s. vv_{mean} = mittlere venöse Flussgeschwindigkeit im Sinus rectus, vv_{syst} = maximale systolische Flussgeschwindigkeit im Sinus rectus, vva = Amplitude der venösen Flussgeschwindigkeit,

	Phase 1a	Phase 3a	Aaslid et al., 1991 n= 12	Schoser et al., 1999 n= 30	Shakhnovich et al., 1999 n= 14	Baumgartner, Nirkko et al., 1997 n = 120	Stolz et al., 1999	Canhão et al., 1998 n = 17
vv_{mean}	25,8 \pm 9,3	24,0 \pm 7,3	23 \pm 3	21 \pm 4		23 [2-43]		29,5 \pm 9,9
vv_{syst}	29,6 \pm 10,5	27,3 \pm 8,6		26 \pm 6	25,4 \pm 5	35 [7-64]	18,9 \pm 8,6	33,5 \pm 10,8
vva	8,8 \pm 3,8	7,7 \pm 4,0			4,6 \pm 1			

Tabelle 5.1: Referenzwertvergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit Ergebnissen aus der Literatur. n: Mittelwerte \pm Standardabweichungen in cm/s. av_{mean} = mittlere arterielle Flussgeschwindigkeit in der ACM

	Phase 1a	Phase 3a	Hashimoto & Hattrick, 1991 N= 13	Grolimund et al., 1987 N= 535	Diehl & Berlitt, 1996
av_{mean}	70,0 \pm 12,6	69,8 \pm 14,5		57,3 \pm 14,8	58
av_{syst}	103 \pm 16,01	101,86 \pm 18,49	103 \pm 43		95

Die in dieser Studie ermittelten mittleren venösen Flussgeschwindigkeiten stimmen gut mit den aus der Literatur über das okzipitale Schallfenster gemessenen Werten überein. Zu beachten ist auch, dass in der Referenzphase und der Phase 3a, die dieselben Bedingungen aufweisen, auch ein geringer Unterschied festzustellen ist.

Bezüglich der Amplitude des Dopplerfrequenzspektrums aus dem Sinus rectus gibt es bisher nur wenige Berichte. Shakhnovich et al. (1999) fanden eine um die Hälfte geringere Amplitude. Allerdings berichten diese Autoren auch von einer Detektionsrate des Dopplersignals von 100 %, die bisher von keiner anderen Arbeitsgruppe nachvollzogen werden konnte.

Die aus der vorliegenden Studie ermittelten Werte der mittleren arteriellen Flussgeschwindigkeit reihen sich in die aus anderen Studien ohne nennenswerten Unterschied ein. Dies ist ein Zeichen dafür, dass die Messungen aus der vorliegenden Studie valide sind.

5.3.3 Die venösen Flussgeschwindigkeitsänderungen

Sowohl unter LBNP und HUT als auch unter LBPP und HDT verhielt sich die Flussgeschwindigkeit im Sinus rectus gleichsinnig. Das ist auf die Blutvolumenverschiebung zurückzuführen, die durch die angewendeten Verfahren induziert wurde. Änderungen der Blutvolumenverteilung beeinflussen den intrathorakalen Druck, welcher wiederum entscheidenden Einfluss auf die Flussgeschwindigkeit im intrakraniell-venösen System hat, eine Beobachtung, die schon mit Hilfe des Valsalvamanövers gemacht wurde (Stober, 1990). Doch zeigte sich, dass sich der intrakraniell-venöse Ausstrom gegensinnig zur vorher erwarteten Änderung verhielt: Bei erhöhtem intrathorakalem Druck (LBPP und HDT) floss das Blut schneller ab, während bei niedrigem intrathorakalem Druck (LBNP und HUT) die venöse Flussgeschwindigkeit sank. Da von einer Größenkonstanz des Sinusdurchmessers ausgegangen werden kann, resultiert daraus ein erhöhtes venöses Ausstromvolumen bei erhöhtem und ein erniedrigtes bei niedrigem intrathorakalem Druck. Diese paradox anmutende Reaktion lässt sich möglicherweise durch drei Phänomene erklären: Erstens ändern sich die Abflusswege des Blutes abhängig von der Körperposition. In einer Kipptischuntersuchung fanden Valdueza et al. (2000) mittels Farbduplex-Sonographie der V. jugularis und des vertebralen Venenplexus Hinweise dafür, dass im Liegen vornehmlich die V. jugularis für den Abfluss zuständig ist, diese aber schon bei einer Kippung des Tisches um 15° kollabiert, bis der jugulare Abfluss schließlich im Stehen auf ein Minimum reduziert ist.

Diese Arbeitsgruppe stellte während der Orthostase eine Umverteilung des Blutes in den vertebralen Venenplexus fest, dessen Venen durch die rigide Verankerung in der Wirbelsäule trotz des negativen Druckes offengehalten werden. Wenn der Plexus in seiner Ganzheit einen größeren Gefäßquerschnitt als die Jugularvene darstellt, fließt das Blut in den vorgeschalteten Sinus langsamer, sobald es durch diesen Plexus abfließt. Das würde erklären, warum trotz höherem Druckgefälle zwischen Sinus und Thorax im Stehen, oder wie in der vorliegenden Studie bei HUT oder LBNP, die Flussgeschwindigkeit bei niedrigem intrathorakalem Druck abnimmt. Durch HDT wird die V. jugularis offengehalten (Valdueza et al., 2000). Daneben kommen auch andere venös-kollaterale Abflusswege in Frage, wie z.B. Venen, die das Blut bei hohem intrakraniellen Druck in das Gesicht oder den Nacken drainieren (Kretschmann, 1991). Zweitens erklärt ein steigender intrakranieller Druck während LBPP und HDT die erhöhte venöse Flussgeschwindigkeit und den Anstieg der Pulsamplitude durch Verminderung der Volumencompliance (Schoser et al., 1999; Shakhnovich et al., 1999). Die erhöhte venöse Flussgeschwindigkeit ist somit eine Reaktion auf den erhöhten intrakraniellen Druck und trägt zu seiner Minderung bei. Drittens läßt sich aus einem einfachen physikalischen Versuch das Verhalten von Flüssigkeit im Niederdrucksystem erklären: Stülpt man ein Glas umgekehrt in ein Wasserbecken und zieht es dann vorsichtig nach oben, so ist der Wasserspiegel innerhalb des Glases auf höherem Niveau als in dem umgebenden Becken. Hieraus könnte man einen langsameren venösen Ausstrom aus dem Gehirn im Stehen erklären. Wenn der Mensch steht, befindet sich intrakraniell ein noch negativerer Druck als im Thoraxraum, d.h., dass die Flüssigkeit von dem negativen Druck intrakraniell gehalten wird und daher langsamer abfließen kann. Ein ähnliches Verhalten wird auch für die pulmonale Zirkulation über das Starling-Resistor Modell vorhergesagt.

5.3.4 Die Pulsatilität der Flussgeschwindigkeit im Sinus rectus

Welchen Ursprung die beobachteten Pulsationen im Sinus rectus haben, läßt sich anhand der Untersuchung des Zeitversatzes der einzelnen Meßparameter eingrenzen. In der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der arteriellen und der venösen Pulsation festgestellt werden. Dies deutet darauf hin, dass die Pulswelle nicht durch das Kapillarbett fortgeleitet wird. Der arterielle Schenkel des intrakraniellen Blutkreislaufes überträgt seine Schwingungen über das umliegende Gewebe infolge einer Mitpulsation der gesamten Arterienumgebung. Da in den Venen insgesamt der gleiche Druck herrscht wie in ihrer Umgebung, übernehmen diese auch die Pulsationen.

Daneben wird beobachtet, dass die dem Herzen näheren Venen eine größere Pulsation aufweisen als die dem Herzen fernerer Venen (Valdueza, 1997). So kann in der Vena basalis Rosenthal kaum eine Pulsation festgestellt werden, aber sowohl im Sinus rectus als auch in der V. jugularis treten starke und variierende Pulsationen auf. Die Variation der Pulsation hängt eng mit dem herrschenden intrathorakalen Volumen zusammen. So ist im vorliegenden Versuch das höchste intrathorakale Volumen unter LBPP bei gleichzeitigem HDT erreicht. In dieser Phase sind die Pulsationen im Sinus rectus auch signifikant am höchsten. Bei einem großen Gefäßvolumen überträgt sich folglich die Sogwirkung des Herzens besser auf den Blutstrom als bei geringerem Gefäßvolumen, wobei die Pulsationen die venöse Pulswelle vor dem Herzen widerspiegeln.

5.3.5 Die arteriellen Flussgeschwindigkeitsänderungen

Die Autoregulation des arteriellen Schenkels in den hirnversorgenden Gefäßen sorgt über eine Kaliberveränderung für eine gleichmäßige Blutversorgung des Gehirns. Eine Kaliberveränderung wirkt sich aber auf die Flussgeschwindigkeit folgendermaßen aus: Bei einer Verengung eines Gefäßes wird die Flussgeschwindigkeit des Blutes größer; bei einer Dilatation der Gefäße verringert sich die Flussgeschwindigkeit.

Dass sich die arterielle Flussgeschwindigkeit der A. cerebri media in der vorliegenden Studie im Verlauf des Versuches nicht signifikant ändert, obwohl die Arterien nachgewiesenermaßen an der intrakraniellen Autoregulation beteiligt sind, liegt möglicherweise daran, dass die arterielle Flussgeschwindigkeit im Vergleich zur venösen eine interindividuell größere Variabilität aufweist und somit intraindividuelle Schwankungen bei der geringen Stichprobengröße nicht erfasst werden können. Bei LBNP-Versuchen bis -20 mmHg wurden auch von anderen Arbeitsgruppen (Diehl, 2002) keine Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeiten der ACM festgestellt.

In einzelnen Versuchsphasen ergaben sich dennoch signifikante Änderungen der arteriellen Strömungsgeschwindigkeiten: LBPP erhöht das zirkulierende Blutvolumen in der oberen Körperhälfte und erhöht in den HDT-Phasen auch die Flussgeschwindigkeit in der ACM signifikant. Daher kann der Schluss gezogen werden, dass das Zusammenwirken von physiologisch gleichsinnigen Manövern den Effekt der Blutverschiebung zugunsten der oberen Körperhälfte verstärkt und signifikant höhere Flussgeschwindigkeiten hervorruft.

Dagegen wird der Abfall der arteriellen Flussgeschwindigkeit von der Phase ohne Druck und HDT (Phase 3d) zu der Phase mit LBNP und HDT (4d) durch LBNP hervorgerufen.

5.3.6 Die nachhaltigen Auswirkungen von Lower Body Positive Pressure auf die Physiologie des intrazerebralen Kreislaufs

Der Versuchsaufbau erlaubte, die Auswirkungen des Lower Body Positive Pressure auf die Zeit nach Absetzen des Druckes zu beobachten. Dazu war ein Vergleich der Phasen ohne LBP, von denen eine vor und eine direkt nach derjenigen mit LBPP stattfand, durchgeführt worden. Insgesamt korrelierten alle gemessenen Parameter im Verlauf der beiden Phasen hoch signifikant miteinander. Dennoch der Verlauf der Parameter nicht identisch. Bei einer Tendenz zu einem erhöhten Blutdruck in der Phase nach LBPP blieben die arterielle Flussgeschwindigkeit gegenüber der ersten Phase gleich, während die venöse Flussgeschwindigkeit und deren Amplitude absank. Das deutet darauf hin, dass LBPP einen nachhaltigen Einfluss auf die Physiologie des Kreislaufes hat, der sich durch eine Verstellung des Volumenregulationssollwertes erklären lässt. Mit LBPP erhöht sich das Blutvolumen in der oberen Körperhälfte. Der Körper reagiert mit gegenregulatorischen Maßnahmen, bis das vermeintlich größere Volumen durch die Nieren abtransportiert wird und der normale Zustand wieder zurückkehrt. Diese Vermutung entspricht der Erkenntnis, dass Probanden unter HDT eine größere durchschnittliche Ausscheidungsmenge hatten als Probanden, die in der Horizontalen lagen (Vailt et al., 2002). In nachfolgenden Studien wäre es deshalb für die Aufklärung der gesehenen Effekte hilfreich, eine Erhebung der Ausscheidung während verschiedener Körperpositionen und Unterkörperumgebungsdrücken durchzuführen.

Stober (1990) nennt in seinem Buch die hormonellen Reaktionen, die durch die Blutvolumenerhöhung aktiviert werden können. Es seien an dieser Stelle vor allem die Katecholaminveränderungen angesprochen, die im großen Maße an der Blutvolumenregulation und -verteilung beteiligt sind: Adrenalin, Noradrenalin, Renin-Angiotensin-Mechanismus und Vasopressin. Auch die Untersuchung dieser Parameter könnte bei nachfolgenden Studien die physiologischen Reaktionen aufklären.

5.3.7 Der Zusammenhang zwischen dem arteriellen und dem venösen System

Es konnte mittels linearer Korrelation kein Zusammenhang zwischen arteriellem und venösem System festgestellt werden. Die Flussgeschwindigkeiten veränderten sich unabhängig voneinander.

Die in 4a/4b, also unter LBNP von der Horizontalen in den HUT, entstandene Signifikanz zwischen den Differenzen der arteriellen und venösen Flussgeschwindigkeiten kann folgendermaßen erklärt werden: In Phase 4b ist das venöse Pooling innerhalb dieses Versuches am größten und somit das Volumen in der oberen Körperhälfte am kleinsten. Der Abfall sowohl der arteriellen als auch der venösen Flussgeschwindigkeit von der Horizontalen in den HUT unter LBNP ist höher als in anderen Phasen. Das kann selbstverständlich mit dem geringeren Volumen zusammenhängen (etwa 1000 ml verschieben sich allein bei einem LBNP von -30 mmHg), das dem intrakraniellen Gefäßsystem zur Verfügung steht.

5.3.8 Der Einfluss der Manöver auf die Kreislaufparameter Blutdruck und Herzfrequenz

Die Herzfrequenz und der Blutdruck unterlagen keinen wesentlichen Schwankungen während des Versuchsablaufs. Z.B. in Orthostaseversuchen wird eine Steigerung der Herzfrequenz und ein Abfall des Blutdruckes regelmäßig beobachtet. Dass die vorliegenden Daten diese physiologische Reaktion nicht widerspiegeln, liegt an der hohen interindividuellen Varianz der Parameter und der in diesem Fall zu kleinen Stichprobe.

5.3.9 Venöser Blutfluss unter pathologischen Bedingungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen die Annahme zu, dass kollaterale Kreisläufe oder Abflusswege im zentral-venösen Gefäßbett entscheidenden Einfluss auf die intrakranielle Blutvolumenverteilung haben. Diese können im Falle pathologischer Prozesse entweder gestört oder selbst an der pathophysiologischen Kaskade beteiligt sein. Im folgenden soll daher ein kurzer Überblick über den derzeitigen Wissensstand über die venöse Zirkulation unter pathologischen Bedingungen folgen. Die intrakranielle venöse Zirkulation bei zerebralen Sinus- und Hirnvenenthrombosen wurde von mehreren Arbeitsgruppen (Valdueza et al., 1998; Baumgartner, Gönner et al., 1997; Stolz & Dorndorf, 1997, Ries et al., 1997; Becker et al., 1995; Valdueza et al., 1995; Wardlaw et al., 1994) mittels Doppler- und Farbduplexsonographie untersucht. Die formulierte Annahme wird durch die Untersuchungen

unterstützt, die von Stolz et al. (2002) durchgeführt wurden. Sie konnten einen direkten Zusammenhang zwischen dem Drainage-Muster und klinischer Symptomatik bei zerebraler Venenthrombose feststellen. Darüber hinaus fanden sie einen Zusammenhang zwischen venöser Hämodynamik und der Prognose des zerebrovaskulären Ereignis. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse lassen die Vermutung zu, dass sich auch ein erhöhter intrakranieller Druck auf die zerebral-venöse Hämodynamik auswirkt. Im Umkehrschluss heißt dies, dass durch die Untersuchung des zerebral-venösen Systems pathophysiologische Informationen unter der Bedingung der Hirndrucksteigerung gewonnen werden können. Verschiedene Arbeiten unterstützen diese These, wobei auch Hirndrucksteigerungen nach ischämischem Insult berücksichtigt wurden (Stolz und Dorndorf 1997 b; Stolz et al., 1998; Stolz et al., 2002). Unter der Bedingungen eines erhöhten intrakraniellen Drucks wurde ebenfalls ein erhöhter venöser Ausstrom über den Sinus rectus berichtet (Schoser et al., 1999; Shakhnovich et al., 1999). Durch zunehmende Mittellinienverlagerung bei raumforderndem Ödem nach ischämischem Hirninfarkt scheint es zu einer Kompression der Galen'schen Vene mit einer zunehmenden Abflussbehinderung zu kommen. Dafür sprechen auch ältere pathomorphologische Untersuchungen, die zeigen konnten, dass die häufig bei Herniation auftretenden Hirnstammb Blutungen eine venöse Verteilung besitzen (Scheinker, 1945; Cannon, 1951). Diese Untersuchungen zeigen, dass der lange vernachlässigten Aufklärung der Physiologie und Pathophysiologie der intrakraniellen venösen Zirkulation auch eine klinische Bedeutung zukommt.

6 Zusammenfassung

Bisher ist nur wenig über die Regulation des intrakraniellen venösen Ausstroms bekannt. Kenntnisse der normalen Regulation sind aber notwendig, um pathologische Befunde einordnen zu können. Die vorliegende Studie untersucht das Verhalten der intrakraniellen venösen Hämodynamik unter Bedingungen, die Blutvolumenverschiebungen im Körper verursachen, wie dies auch bei natürlichen Veränderungen der Körperlage (Stehen/ Liegen) geschieht.

Zu diesem Zweck wurden bei 19 gesunden Probanden (Alter: $26,2 \pm 4,1$ Jahre; 14 Frauen und 5 Männer) folgende Parameter kontinuierlich aufgezeichnet: Die Flussgeschwindigkeit im Sinus rectus über einem okzipitalen Schallfenster und die Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media (ACM) über einem temporalen Schallfenster mittels cw-Doppler sowie der nicht invasiv gemessene systemische Blutdruck und die Herzfrequenz.

Autoregulationsprozesse wurden induziert durch Änderung des Lower Body Pressures (LBP) sowie durch ein Kipptischmanöver. Neben der Auswertung der mittleren Flussgeschwindigkeiten wurden zudem deren Pulsamplituden und der Zeitversatz zwischen arterieller und venöser Pulsation mittels Kreuzkorrelation analysiert.

Die vier Phasen, in denen sich der Lower Body Pressure änderte, waren nochmals in jeweils vier Abschnitte unterteilt, in denen der Kippwinkel des Tisches verändert wurde. Somit wurde jede mögliche Kombination der Reize (Druck x Lage) ermöglicht und unter diesen Bedingungen wurden die oben genannten physiologischen Parameter erfasst.

Es wurde gezeigt, dass unter LBPP die mittlere venöse Flussgeschwindigkeit signifikant gegenüber atmosphärischem Druck anstieg, während sie unter LBNP signifikant ($p < 0.01$) abfiel. Eine Kippung zu den Füßen (HUT) wirkte gleichsinnig zum LBNP, während eine Kippung Kopf über (HDT) sich zu LBPP gleichsinnig verhielt. Daraus ergibt sich eine Addition der Effekte sowohl von LBNP und HUT als auch von LBPP und HDT. In den Abschnitten dieser Kombination waren die Änderungen zur Ausgangsposition am größten.

Die venöse Flussgeschwindigkeitsreaktion auf das Kippen war relativ unabhängig von dem herrschenden Unterkörperumgebungsdruck. Die physiologische Reaktion auf den Druck konnte also die entgegengesetzt wirkende Kippung nicht aufheben. Die Gleichsinnigkeit der

Wirkung ist auf die Blutvolumenverschiebung zurückzuführen, die durch die angewendeten Verfahren induziert wurde.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie erweisen sich als diametral entgegengesetzt zu den vorhergehenden Erwartungen: Bei erhöhtem intrakraniellen und intrathorakalen Druck (LBPP und HDT) fließt das venöse Blut schneller ab, während es langsamer abfließt, wenn der intrakranielle Druck und intrathorakale Druck (LBNP und HUT) niedrig ist, z.B. im Stehen. Das lässt sich durch zwei Phänomene erklären: Erstens ändern sich die Abflusswege des Blutes abhängig von der Körperposition. Während im Liegen vornehmlich die V. jugularis für den Abfluss verantwortlich ist, kollabiert diese schon bei einer Kippung um $+15^\circ$. Der vertebrale Venenplexus wird hingegen auch bei negativem Druck durch seine feste Verankerung offengehalten (Valdueza et al., 2000). Zweitens erklärt ein steigender intrakranieller Druck die erhöhte venöse Flussgeschwindigkeit und den Anstieg der Pulsamplitude durch Verminderung der Volumencompliance (Shakhnovich et al., 1999). Die erhöhte venöse Flussgeschwindigkeit ist somit eine Reaktion auf den erhöhten intrakraniellen Druck und trägt zu seiner Minderung bei.

Diese Beobachtung wirft ein neues Licht auf die zerebrale Hämodynamik, im besonderen auf den venösen Blutaustrom. In zukünftigen Studien wäre es nun interessant herauszufinden, ob sich das hämodynamische Geschehen bei pathologisch hohem intrakraniellen Druck ähnlich wie bei den hier gezeigten Ergebnissen verhält.

7 Summary

Little knowledge exists about the regulation of cerebral venous outflow. In order to interpret pathological results, we need information about the physiological regulation of cerebral vessels. This study investigates the intracranial venous haemodynamics by changing body position and changing lower body pressure (LBP).

The following parameters were investigated in 19 healthy volunteers, 14 women and 5 men, aged 26.2 +/- 4.1 years:

- Flow velocity in the straight sinus and
- Flow velocity in the middle cerebral artery via cw-doppler.

Further heart rate and blood pressure were sampled. Auto-regulation processes were induced by changing LBP [lower body positive (LBPP) and negative pressure (LBNP) +/- 30 mmHg] and the tilt of an examination table [Head-down tilt (HDT) 20 degrees and head-up tilt (HUT) 30 degrees].

Besides the flow velocity, the pulse amplitude and the time lag between the venous and the arterial blood flow were included. There were four Phases of changing LBP. Each Phase provided four sequences of different table positions, therefore each possible combination of stimulus (pressure x position) was prepared to investigate the parameters. Under LBPP condition venous outflow was significantly higher than in atmospheric LBP, while under LBNP condition venous outflow significantly decreased ($p < 0.01$).

HUT had the same effect on the venous outflow as LBNP. HDT had the same effect as LBPP. Therefore the two stimuli added their effects. The impact of tilt on the venous blood flow velocity was independent of LBP. The physiological reaction to the pressure could not neutralize the opposing tilt-effect. The summation of the effects of LBP and tilt is considered to be a result of the shift of blood volume.

The results of the study proved the opposite of what was expected. Increased intracranial pressure and intra-thoracic pressure (LBPP and HDT) makes cerebral venous outflow faster, while under decreased intracranial and intra-thoracic pressure, blood flows slower in the cerebral veins (e.g. compared to an upright and standing position). This effect might be explained by two phenomena:

- Firstly, pathways of venous outflow are dependent on the body position. While in a lying position, when the jugular vein is in use for cerebral venous outflow, this vein collapses at a HUT of 15 degrees. The vertebral venous plexus stays open under negative pressure due to its strong fixing (Valdúez et al., 2000).
- Secondly, the increased intracranial pressure explains the increased venous outflow and increased pulse amplitude by decrease of compliance of volume (Shakhnovich et al., 1999). Therefore increased venous outflow reduces intracranial pressure, which could be considered as a protective mechanism.

These observations provide new insight into aspects of cerebral haemodynamics, especially the cerebral venous outflow. In future studies, it would be interesting to investigate whether pathologically-increased intracranial pressure has the same impact on cerebral venous outflow as in the present study.

8 Literaturverzeichnis

- Aaslid R, Lindegaard K-F, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 1989;20: 45-52
- Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recordings of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982 Dec;57(6):769-74
- Aaslid R, Newell DW, Stooss R, Sorteberg W, Lindegaard KF. Assessment of cerebral autoregulation dynamics from simultaneous arterial and venous transcranial Doppler recordings in humans. *Stroke*. 1991; 22:1148-1154
- Asgeirsson B, Grande PO, Nordstrom CH, Messeter K, Sjöholm H. Cerebral haemodynamic effects of dihydroergotamine in patients with severe traumatic brain lesions. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1995; 39: 922-30
- Auer LM. Intravitalmikroskopische Beobachtungen der pialen Gefäße im Tierexperiment. *Zbl Neurochirurgie*. 1977; 38:175-184
- Auer LM. Pial arterial vasodilatation by intravenous nimodipine in cats. *Drug Res*. 1981; 31:1423-1425
- Auer LM, Johansson BB, Lund S. Reaction of pial arteries and veins to sympathetic stimulation in the cat. *Stroke*. 1981; 12:528-531
- Auer LM, Johansson BB. Cervical sympathetic nerve stimulation decreases intracranial pressure in cats. *Acta Physiol Scand*. 1981; 113:565-566
- Auer LM, Johansson BB. Neurogenic regulation of pial vessels in the cat. In: Betz E, Grote J, Heuser D, Wüllenweber R (eds): *Pathophysiology and Pharmacotherapy of Cerebro-vascular Disorders*. Witzstock, Baden-Baden. 1980, pp342-346 (a)
- Auer LM, Johansson BB. Pial venous constriction during cervical sympathetic stimulation in the cat. *Acta Physiol Scand*. 1980; 110:203-205 (b)
- Auer LM, Kuschinsky W, Johansson BB, Edvinsson L. Sympatho-adrenergic influence on pial veins and arteries in the cat. In: Heistad DD, Marcus ML (eds): *Cerebral Blood Flow: Effect of Nerves and Neurotransmitters*. Elsevier, New York. 1982; pp. 291-300
- Bartels E, Flügel KA. Quantitative measurements of blood flow velocity in basal cerebral arteries with transcranial duplex color-flow imaging. *J Neuroimag* 1994; 4:77-81
- Bartels RHMA, Overbeeke JJV, Wesseling P. A new technique for the assessment of the draining area of a cerebral vein. *Surg Neurol* 1999; 52:78-80

Baumgartner RW, Mattle HP, Aaslid R. Transcranial color-coded duplex sonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography: methods, applications, advantages, and limitations. *J Clin Ultrasound* 1995; 23: 89-111

Baumgartner RW, Mattle HP, Schroth G, Sturzenegger M. Die transkranielle farbkodierte Duplexsonographie beim Erwachsenen. *Schweiz Med Wochenschr* 1993;123: 2102-2109

Baumgartner RW, Gönner F, Arnold M, Müri RM. Transtemporal power- and frequency-based color-coded duplex sonography of cerebral veins and sinuses. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997; 18:1771-1781 (b)

Baumgartner RW, Nirkko AC, Müri RM, Gönner F: Transoccipital Power-Based Color-Coded Duplex Sonography of Cerebral Sinuses and Veins. *Stroke.* 1997; 28: 1319-1323 (a)

Becker G, Bogdahn U, Gehlberg C, Fröhlich T, Hofmann E, Schlieff MDR: Transcranial color-coded real-time sonography of intracranial veins. Normal values of blood flow velocities and findings in superior sagittal sinus thrombosis. *J Neuroimag.* 1995; 5: 87-94

Benninghoff, Alfred: Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen. Hrsg. von Detlev Drenckhahn und Wolfgang Zencker. Bd.2; 15. Aufl., 1993

Bogdahn U, Becker G, Schlieff R, Reddig J, Hassel W. Contrast-enhanced transcranial color-coded real-time sonography. *Stroke.* 1993; 24:676-684

Brian Jr JE, Faraci FM, Heistad DD. Recent insights into the regulation of cerebral circulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23: 449-457

Cencetti S, Bandinelli G, Lagi A. Effect of PCO₂ changes induced by head-upright tilt on transcranial doppler recordings. *Stroke.*1997;28:1195-1197.

Clark JM, Skolnick BE, Gelfand R, Farber RE, Stierheim M, Stevens WC, Beck G Lambertsen CJ. Relationship of ¹³³Xe cerebral blood flow to middle cerebral arterial flow velocity in men at rest. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996;16:1255-1262.

Coast JR, O’Kroy JA, Akers FM 2nd, Dahl T. Effects of lower body pressure changes on pulmonary function. *Med Sci Sports Exerc* 1998 Jul;30(7):1035-40

Davson H. Physiology of the cerebrospinal fluid. J. & A. Churchill Ltd., London; reprint 1970

Diehl JM, Arbinger R. Einführung in die Inferenzstatistik. Verlag Dietmar Klotz, 1990

Diehl JM, Kohr HU. Deskriptive Statistik. 8.Auflage. Verlag Dietmar Klotz, 1989

Diehl JM, Staufienbiel T. Statistik mit SPSS für Windows, Version 6.1. Verlag Dietmar Klotz, 1997

Diehl RR, Berlitt P. Funktionelle Dopplersonographie in der Neurologie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1996

Dunbar HS, Guthrie TC, Karpell B. A study of the cerebrospinal fluid pulse wave. *Arch Neurol.* 1966; 14:624-630

Edvinsson L, McCulloch J, Uddman R. Feline cerebral veins and arteries: Comparison of autonomic innervation and vasomotor responses. *J Physiol*. 1982; 325:161-173 (b)

Edvinsson L, McCulloch J, Uddman R. Noradrenaline-, substance P-, and vasoactive intestinal polypeptide-containing nerve fibers and vasomotor responses of cerebral arteries and veins. In: Heistad DD, Marcus ML (eds.): *Cerebral Blood Flow: Effect of Nerves and Neurotransmitters*. Elsevier, New York. 1982; pp. 219-222 (a)

Fang K, Krahmer RL, Rypins EB, Law WR. Starling resistor effects on pulmonary artery occlusion pressure in endotoxin shock provide inaccuracies in left ventricular compliance assessments. *Crit Care Med* 1996 Oct; 24(10): 1618-25

Fu Q, Sugiyama Y, Kamiya A, Iwase S, Mano T. A comparison of the effects of lower body positive pressure and head-down tilt on cardiovascular responses in humans. *J Gravit Physiol* 1999 Jul; 6(1):P111-2

Fu Q, Sugiyama Y, Kamiya A, Mano T. A comparison of autonomic responses in humans induced by two simulation models of weightlessness: lower body positive pressure and 6 degree head-down tilt. *J Auton Nerv Syst* 2000 Apr 12;80(1-2):101-7

Geelen G, Kracik SE, Hadj-Aissa A, Leftheriotis G, Vincent M, Bizollon CA, Sem-Jacobsen CW, Greenleaf JE, Gharib C. Antigravity suit inflation: kidney function and cardiovascular and hormonal responses in men. *J Appl Physiol* 1989 Feb; 66(2):792-9

Gentiloni Silveri N, Mazzone M, Portale G, Carbone L. Nitric oxide. A general review about the different roles of this innocent radical. *Minerva Med* 2001 Jun;92(3): 167-71

Giller CA, Bowman G, Dyer H, Mootz L, Krippner W. Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery* 1993; 32: 737-742

Grolimund P, Seiler RW, Mattle H. Möglichkeiten und Grenzen der transkranialen Doppler-Sonographie. *Ultraschall* 8, 1987: 87-95

Gulbenkian S, Uddman R, Edvinsson L. Neuronal messengers in the human cerebral circulation. *Peptides* 2001 Jun; 22(6): 995-1007

Hashimoto BE, Hattrick CW. New Method of Adult Transcranial Doppler. *Ultrasound Med* 10: 349-353, 1991

Hilz MJ, Stemper B, Heckmann JG, Neundörfer B. Mechanismen der zerebralen Autoregulation, Untersuchungsverfahren und Beurteilung mittels transkranialer Doppler-Sonographie. *Fortschr Neurol Psychiat* 2000; 68: 398-412

Jewell L, Osterholm MD. Reaction of the cerebral venous sinus system to acute intracranial hypertension. *J Neurosurg*. 1970; 32:654-659

- Kato Y, Auer LM. Cerebrovascular response to elevation of ventricular pressure. *Acta Neurochir (Wien)*. 1989; 98:184-188
- Kis B, Wiaderek M, Berlit P, Diehl RR. Der “Lower-body-negative-pressure-(LBNP)“-Test: Ein neues Modell des Posturalen Tachykardie-Syndroms (POTS) beim Gesunden. *Akt Neurol* 2002; 29(suppl. 2): S70-S71
- Kontos HA, Validity of cerebral arterial blood flow calculations from velocity measurements. *Stroke* 1989;20:1-3
- Kontos, Wei EP, Raper AJ, Patterson JL Jr. Local mechanism of CO₂ action of cat pial arterioles. *Stroke* 1977;8(2):227-229
- Kretschmann HJ, Weinrich W: Klinische Neuroanatomie und kraniale Bilddiagnostik: Computertomographie und Magnetresonanztomographie— 2. Aufl. — Stuttgart; New York: Thieme, 1991
- Larsen FS, Olsen KS, Hansen BA, Paulson OB, Knudsen GM. Transcranial doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. *Stroke*. 1994; 25:1985-1988.
- Luce JM, Husbery JS, Kirk W, Butler J. A Starling resistor regulates cerebral venous outflow in dogs. *J Appl Physiol*. 1982; 53:1496-1503
- MacKenzie ET, Young AR, Stewart M, Harper AM. Effects of serotonin on cerebral function, metabolism, and circulation. *Acta Neurol Scand*. 1977; 64(suppl):76-77
- Marinoni M, Ginanneschi A, Forleo P, Amaducci L. Technical limits in transcranial Doppler recording: inadequate acoustic windows. *Ultrasound Med Biol* 1997;23(8):1275-7
- Martin PJ, Evans DH, Finst P, Naylor AR. Transcranial color-coded sonography of the basal cerebral circulations. Reference data from 115 volunteers. *Stroke* 1994;25:390-396
- Martins AN, Koberne AI, Larsen DF. Pressure in the sagittal sinus during intracranial hypertension in man. *J Neurosurg*. 1974; 40:603-608
- McCulloch J, Edvinsson L, Watt P. Comparison of the effects of potassium and pH on the caliber of cerebral veins and arteries. *Pflügers Arch*. 1982; 393:95-98
- McKenzie I. Non-invasive blood pressure measurement under G. Safe J 1991 Spring; 21(1):26-30
- Medhora M, Narayanan J, Harder D. Dual regulation of the cerebral microvasculature by epoxyeicosatrienoic acids. *Trends Cardiovasc Med* 2001 Jan;11(1): 38-42
- Mellander S, Johansson B. Control of resistance, exchange, and capacitance functions in the peripheral circulation. *Pharmacol Rev*. 1968; 20:117-196

Murray RH, Thompson LJ, Bowers JA, Albright CP. Hemodynamic effects of graded hypovolemia and vasodepressor syncope induced by lower body negative pressure. *Am. Heart J.* 76: 799-811, 1968.

Musgrave FS, Zechman FW, Mains RC. Changes in total leg volume during lower body negative pressure. *Aerospace Med.* 40: 602-606, 1969

Nakagawa Y, Tsuru M, Yada K. Site and mechanism for compression of the venous system during experimental intracranial pressure. *J Neurosurg.* 1974; 41:427-434

Nishiyasu T, Nagashima K, Nadel ER, Mack GW. Effects of posture on the cardiovascular responses to lower body positive pressure at rest and during dynamic exercise. *J Appl Physiol* 1998 Jul; 85(1): 160-7

Norsk P. Gravitational stress and volume regulation. *Clin Physiol* 1992 Sept; 12(5):505-26

Panerai RB, Deverson ST, Mahony P, Hayes P, Evans DH. Effects of CO₂ on dynamic cerebral autoregulation measurement. *Physiol. Meas.* 20 (1999)265-275

Permutt S, Riley RL. Hemodynamics of collapsible vessels with tone: the vascular waterfall. *J Appl Physiol.* 1963; 18:924-932

Poeck K. *Neurologie.* 8. Aufl., Springer-Verlag, 1992

Rauber A, Kopsch. *Anatomie des Menschen.* Hrsg. Leonhardt H— Stuttgart, New York: Thieme. Bd.III. Nervensystem, Sinnesorgane — 1987

von Reutern GM, Kaps M, von Büdingen HJ. *Ultraschall Diagnostik der hirnversorgenden Arterien.* 3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2000

Ries S, Steinke W, Neff KW, Hennerici M. Echocontrast-Enhanced Transcranial Color-Coded Sonography for the Diagnosis of Transverse Sinus Thrombosis. *Stroke.* 1997; 28: 696-700

Rocco AG, Philip JH, Boas RA, Scott D. Epidural space as a Starling resistor and elevation of inflow resistance in a diseased epidural space. *Reg Anesth* 1997 Mar-Apr;22(2): 167-77

Rosengarten B, Rüsge D, Mendes I, Stolz E. A sudden arterial blood pressure decrease is compensated by an increase in intracranial blood volume. *J Neurol* 2002; 249:538-541

Saborowski R. Über die Beeinflussung der Lagewahrnehmung und des visuellen Systems mittels Über- und Unterdruck auf den Unterkörper. Inauguraldissertation der Psychologie, Justus-Liebig-Universität, Gießen, 2001

Sainte-Rose C, Servant JM, Mayer M, Hirsch JF. Hydrocéphalie d'origine veineuse. *Neurochirurgie.* 1989; 35:383-389

Scheinker IM. Transtentorial herniation of the brain stem – a characteristic clinico-pathological syndrome; pathogenesis of hemorrhages in the brain stem. *Arch Neurol Psychiatr* 1945; 53: 289 – 298

Schmidt RF, Thews G. Physiologie des Menschen. 26. Aufl., Springer-Verlag 1995

Schöning M, Staab M, Walter J, Niemann G. Transcranial color-coded duplex sonography in childhood and adolescence. Age dependence of flow velocities and waveform parameters. Stroke 1993; 24:1305-9

Schöning M, Walter J. Evaluation of the vertebrobasilar-posterior system by transcranial color duplex sonography in adults. Stroke 1992; 23:1280-6

Schoser BGH, Riemenschneider N, Hansen HC. The impact of raised intracranial pressure on cerebral venous hemodynamics: a prospective venous transcranial Doppler ultrasonography study. J Neurosurg 1999; 91: 744-749

Schregel W. Stellenwert der transkraniellen Doppler-Sonographie. Infusionstherapie und Transfusionsmedizin, 1993. 20(5); 267-71

Schreiber SJ, Gottschalk S, Weih M, Villringer A, Valdueza JM. Assessment of blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during the acetazolamide provocation test by use of transcranial Doppler sonography and MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2000; 21:1207-1211

Schreiber SJ, Stolz E, Valdueza JM. Transcranial ultrasonography of cerebral veins and sinuses. Eur J Ultrasound 2002; 16: 59-72

Shakhnovich AR, Shakhnovich VA, Galushkina AA. Noninvasive Assessment of the Elastance and Reserve Capacity of the Craniovertebral Contents Via Flow Velocity Measurements in the Straight Sinus by TCD During Body Tilting Test. J Neuroimaging 1999;9: 141-149

Shi X, Foresman BH, Raven PB. Interaction of central venous pressure, intramuscular pressure, and carotid baroreflex function. Am J Physiol 1997 Mar;272(3 Pt 2): H1359-63

Shi X, Crandall CG, Raven PB. Hemodynamic responses to graded lower body positive pressure. Am J Physiol 1993 Jul; 265(1Pt2): H69-73

Shulman K, Verdier GR. Cerebral vascular resistance changes in response to cerebrospinal fluid pressure. Am. J. Physiol. 213(5): 1084-1088. 1967.

Stober T. Neurokardiologie. Weinheim; Basel, Cambridge; New York: Ed. Medizin, VCH, 1990

Stolz E. Die Reaktivität von Piaarterien der Ratte auf Änderungen der perivaskulären Wasserstoff- und Kaliumionenkonzentration vor und nach Gabe des Kalziumantagonisten Flunarizin. Inaugural-Dissertation, Med. Fak. Univ. Bonn, 1993

Stolz E, Dorndorf W. Transcranial colour-coded duplex sonography of the cerebral venous system. J Neurol. 1997; 244(suppl 3): 84 a

Stolz E, Gerriets T, Bödeker RH, Hügens-Penzel M, Kaps M. Intracranial venous hemodynamics is a factor related to a favorable outcome in cerebral venous thrombosis. Stroke, 2002; 33: 1645-1620

Stolz E, Gerriets T, Babacan SS, Jauss M, Kraus J, Kaps M. Intracranial venous hemodynamics in patients with midline dislocation due to postischämie brain edema. *Stroke*. 2002; 33:479-485

Stolz E, Jauss M, Hornig C, Dorndorf W. Cerebral venous anatomy in transcranial colour coded duplex sonography. – What is possible by non-contrast enhanced TCCD In: Klingelhöfer J, Bartels E, Ringelstein EB (eds.): *New Trends in Cerebral Hemodynamics and Neurosonology*. Elsevier Sciences, 1997; pp. 306 – 311

Stolz E, Kaps M, Kern A, Babacan SS, Dorndorf W. Transcranial color-coded duplex sonography of intracranial veins and sinuses in adults. *Stroke*. 1999; 30: 1070-1075

Toole JF. *Cerebrovascular disorders*. Raven Press, New York, 1984

Ulrich K, Auer LM, Kuschinsky W: Cat pial venoconstriction by topical microapplication of norepinephrine. *J Cerebral Blood Flow Metab*. 1982; 2:109-111

Vaitl D, Mittelstaedt H, Baisch F. Shifts in blood volume alter the perception of posture. *Int J Psychophysiol* 1997 Sep;27(2):99-105

Vaitl D, Mittelstaedt H, Saborowski R, Stark R, Baisch F. Shifts in blood volume alter the perception of posture: further evidence for somatic graviception. *Int J Psychophysiol* 2002 Apr; 44(1):1-11

Valdueza Barrios JM. Die transkranielle Dopplersonographie der Hirnvenen und –sinus: Ihre anatomischen und physiologischen Grundlagen und ihre klinische Anwendung. *Habilitationsschrift der Humboldt-Universität, Berlin*, 1997

Valdueza JM, Dranganski B, Hoffmann O, Dirnagl U, Einhüptl KM. Analysis of CO₂ Vasomotor Reactivity and Vessel Diameter Changes by Simultaneous Venous and Arterial Doppler Recordings. *Stroke*, 1999; 30:81-86

Valdueza JM, Münster M von, Hoffmann O, Schreiber S, Einhüptl KM. Postural dependency of the cerebral venous outflow. *The Lancet* 2000; 355

Valdueza JM, Schultz M, Harms L, Einhüptl KM. Venous transcranial Doppler ultrasound monitoring in acute dural sinus thrombosis. *Stroke*. 1995; 26:1196-1199

Wallis SJ, Firth J, Dunn WR. Pressure-induced myogenic responses in human isolated cerebral resistance arteries. *Stroke* 1996;27: 2287 2290; discussion 2291

Wardlaw JM, Vaughan GT, Steers AJW, Sellar RJ: Transcranial Doppler Ultrasound Findings in Venous Sinus Thrombosis. *J Neurosurg*. 1994; 80: 332-335

Werner C, Kochs E, Reimer R, Rau M, Schulte am Esch J. Einfluß von Lagerungsveränderungen auf die zerebrale Hämodynamik unter Allgemeinanästhesie. *Anaesthesist* (1990) 39:429-433

Wolthuis RA, Carpender WA, Leblanc A, Johnson PC, Bergman SA, Hoffler GW. Regional plasma volume redistribution during lower body negative pressure stress. In: *Preprints of Scientific Programs, Aerospace Med. Assoc. , Las Vegas, Nev., 1973*.

9 Danksagung

Ohne die tatkräftige Unterstützung von einigen Personen, wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich für alle Anregungen und Nettigkeiten bedanken, die mich im Laufe der Entstehung der vorliegenden Arbeit erreichten.

Zuerst möchte ich mich aufrichtig bei meinem Betreuer Herrn Dr. Erwin Stolz bedanken, der mir das interessante Thema vermittelt hat und in vielen Diskussionen zum Fortkommen der Arbeit beitrug.

Vielen Dank auch an Herr Professor Manfred Kaps dafür, dass ich die Arbeit an der Neurologischen Klinik der Justus-Liebig-Universität durchführen durfte.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Oskar Hoffmann aus dem Institut für Medizinische Informatik der Fachhochschule Gießen bedanken. Er hat meine Statistik betreut und mich mit realistischen Einschätzungen aufgebaut und ermuntert.

Bei Herrn Dr. Ralf Saborowski möchte ich mich besonders bedanken, da er mich in die Eigenheiten der Druckkammer eingewiesen hat und mich in unermüdlichen Sitzungen in die dort installierten Programme einwies. Er hat mir viel seiner eigenen Zeit geschenkt und stand mir mit theoretischem Hintergrundwissen und Anregungen immer beiseite.

Der Leiter des Instituts für Klinische und Physiologische Psychologie der Justus-Liebig-Universität in Gießen Herr Professor Dr. Dieter Vaitl war spontan zu einer Kooperation mit der Neurologischen Klinik bereit und überließ mir im Zuge der Studie die dort entwickelte Druckkammer. Mir wurde von seiner Seite her viel Vertrauen entgegengebracht. Ich möchte mich dafür und für die gastliche Aufnahme in seiner Abteilung bedanken.

Frau Ute Reiz hat mich zu Beginn des Vorhabens das Handhaben des Dopplergerätes und das Dopplern gelehrt. Danke für die Einführung in die Ultraschalldiagnostik.

Im Laufe der Entwicklung des Versuchsaufbaus stellten sich wie in fast jeder Studie Schwierigkeiten heraus. Eine der hartnäckigsten Probleme war sicherlich die Sondenhalterung. Ich danke Raymund Göster für die durchschlagende Idee zu der schließlich gebauten Sondenhalterung und dafür, dass er sich viel Unmut in der Anfangszeit geduldig angehört hat.

Ohne die Probanden wäre diese Studie nie durchgeführt worden. Viele Freunde und Bekannte haben sich und ihre Zeit zur Verfügung gestellt. Dazu gehörte viel Geduld, ein wenig Frust und auch Freude. Ich habe Respekt vor ihnen allen und bin begeistert, so viel Unterstützung bekommen zu haben.

Ein großer Dank geht an Dr. Mark Zimmermann, der in liebevoller Kleinarbeit die Arbeit Korrektur gelesen hat und den Fehlerteufel in (hoffentlich) weiten Teilen verjagt hat.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern und Schwestern. Sie haben mir durch mentale Unterstützung einen Ansporn zur Fertigstellung der Arbeit gegeben.

Last, but not least, möchte ich mich bei René Klöpper dafür bedanken, dass er mit Geduld mein Basteln an der Arbeit verfolgt hat und mir einige Geheimnisse des Computers verraten hat. Mein Gemüt konnte er oftmals kühlen und mit seinem Lachen ging die Arbeit gleich viel besser von der Hand.

Danke!

10 Anhang

10.1 Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse

Tabelle Anhang 1.1: Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse. Referenz : Horizontal und kein Druck (Phase 1a); Vol.++: Volumen im Oberkörper maximal (Phase 2d) ; Vol. --: Volumen im Oberkörper minimal (Phase 4b).

Pb d	Alt er	sex	<i>vv_{mean}</i>			<i>av_{mean}</i>			<i>Arterieller Mitteldruck</i>		
			Referen z	Vol. ++	Vol. --	Referen z	Vol. ++	Vol. --	Referen z	Vol. ++	Vol. --
1	31	w	26,25	26,93	27,34	65,60	66,34	64,59	71,73	70,91	90,60
2	27	w	18,48	27,81	16,11	70,34	-----	72,65	67,78	69,95	92,78
3	26	w	29,67	35,81	22,74	77,61	79,13	67,88	97,08	96,58	104,52
4	25	w	20,69	21,90	15,23	67,71	70,45	62,68	79,98	99,12	85,36
5	25	w	47,26	70,28	34,28	75,93	78,97	69,36	57,32	-----	91,55
6	25	w	30,21	25,37	-----	79,83	89,72	-----	115,61	98,99	110,44
7	31	m	28,31	34,79	23,44	44,91	47,86	46,85	100,74	83,63	101,35
8	39	m	13,27	18,82	11,23	49,97	-----	48,76	98,94	110,05	120,58
9	25	w	26,15	28,02	19,26	95,00	99,55	90,42	78,46	76,43	90,96
10	24	w	16,73	21,54	18,48	62,71	63,43	58,24	68,04	85,28	95,72
11	22	w	18,47	23,40	11,67	82,20	-----	74,18	75,81	90,07	-----
12	25	m	39,74	46,54	20,14	72,64	79,43	62,99	71,91	83,84	74,34
13	23	w	21,63	21,93	12,32	87,48	-----	77,74	112,09	84,31	70,32
14	31	w	30,77	38,35	16,19	66,91	66,51	68,76	108,10	97,15	107,50
15	24	w	27,17	27,44	23,46	56,87	53,85	-----	90,14	110,22	112,25
16	24	w	38,71	35,59	13,13	80,25	-----	55,57	80,79	84,52	110,65
17	24	m	28,71	29,22	22,60	72,57	66,46	58,90	85,28	-----	106,30
18	25	w	14,96	15,39	13,98	61,90	59,51	59,62	86,21	91,09	100,74
19	24	m	13,29	13,86	13,54	60,44	66,62	62,21	92,54	79,26	95,75
ges	26		25,81	29,63	18,62	70,05	70,56	64,79	86,24	88,91	97,87
sem			±	±2,93	±1,45	±2,88	±3,68	±2,58	±3,71	±2,89	±3,09

Legende: Pbd :Probandennummer; vv_{mean}: Flussgeschwindigkeit im Sinus rectus, av_{mean}: Flussgeschwindigkeit in der ACM; w:weiblich; m: männlich, sem: standard error of the mean, ges: Gesamtanzahl

10.2 Einwilligungsbogen der Probanden

Transkranielle doppler- und farbduplexsonographische Untersuchungen zur Physiologie des zerebralen Venensystems des Menschen.

Außer anekdotischen Beobachtungen an Einzelfällen und theoretischen Überlegungen gibt es bisher wenig systematische Studien zur Regulation der zerebral-venösen Perfusion beim

Menschen. Das vorgesehene Projekt dient dazu, die Physiologie der venösen Hirndurchblutung, insbesondere deren Regulationsmechanismen, genauer zu untersuchen. Methodische Grundlage hierfür bilden die transkranielle Doppler- und Farbduplexsonographie (d.h. die Ultraschalluntersuchung von Hirnarterien und –venen durch den Schläfenknochen), die unter definierten experimentellen Bedingungen eine nicht-invasive Beurteilung der jeweiligen Strömungsgeschwindigkeiten erlaubt und Aussagen über deren Regulationsmechanismen bei Gesunden zuläßt.

Wie Sie sicherlich wissen, ist die Anwendung von Ultraschall im Bereich der medizinischen Diagnostik weder mit Schmerzen, noch mit sonstigen bekannten Nebenwirkungen verbunden. Deshalb bildet diese Methode den methodischen Kern dieser Untersuchung. Die Gesamtstudie gliedert sich in zwei Teile:

Teil 1: Es sollen die Reaktion des Hirnvenen- und Arteriensystems auf folgende Versuchsbedingungen überprüft und Normalwerte erstellt werden:

- 1) Die Reaktion auf eine schnelle und intensive Bauchpresse.
- 2) Die Reaktion auf einen Lagewechsel vom Liegen zum Stehen. Dazu wird ein sogenannter Kipptisch verwendet.
- 3) Die Reaktion auf den Anstieg der Kohlendioxidspannung (CO₂) im Blut. CO₂ entsteht im Körper durch Verstoffwechselung von Zucker und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der Arterienweite.
Eine Änderung der CO₂-Spannung im Blut wird bei dieser Studie durch Einatmen eines Gemischs aus 95% Sauerstoff und 5% CO₂ herbeigeführt. Diese Methode wird an vielen Dopplerlaboratorien der Neurologie routinemäßig verwendet um die Regulationsfähigkeit der Hirndurchblutung bei Patienten mit Engstellen der Halsschlagadern vor einer geplanten Operation zu überprüfen. Die Methode selbst ist ungefährlich, kann aber zu einem Leeregefühl im Kopf und einem trockenen Gefühl der Atemwege führen.

Teil 2: Eine zweite Versuchsserie mit dopplersonographischer Registrierung der intrakraniellen arteriellen und venösen Flußgeschwindigkeiten wird in Kooperation mit der Abteilung für Klinische und Physiologische Psychologie am Fachbereich Psychologie der Universität Gießen durchgeführt.

In diesem Versuchsteil soll Venenblut der unteren Körperhälfte durch eine spezielle Druckkammer entweder in geringer Menge angesaugt oder nach oben gedrückt werden. Die Druckkammer reicht bis zur Hüfte, d.h. die Beine liegen in der Kammer, der Bauch, der Oberkörper und Kopf ragen heraus. Die Kammer, die aus verstreifter Plastikfolie besteht, wird an der Hüfte durch Latexschürzen abgedichtet. Diese Druckkammer ist bereits seit langem in Gebrauch. In den Druckbereichen, die bei diesem Versuch verwendet werden, sind bisher keine Nebenwirkungen beobachtet worden.

Die bei Teil 1 beschriebenen Teilversuche sollen in der Druckkammer wiederholt werden.

Bei allen Versuchen werden die Strömungsgeschwindigkeiten der Hirnarterien und –venen mit Hilfe von Ultraschall aufgezeichnet. Die Ultraschallsonden werden an einer Halterung

befestigt, die ähnlich wie eine Brille getragen wird und so die Elektroden am Kopf fixieren. Die Untersuchung ist schmerzlos und mit keinen bekannten Nebenwirkungen behaftet. Der Blutdruck und der Puls werden über eine kleine Manschette am Finger, ähnlich der normalen Blutdruckmessung, bestimmt. Das EKG und die Atemkurve werden über normale Kleelektroden am Brustkorb abgeleitet.

Es ist insgesamt mit einer Versuchsdauer von 2 bis 3 Stunden zu rechnen. Versicherungsschutz besteht über die allgemeine Haftpflichtversicherung des Klinikums.

Sie wurden gebeten an

☐ Teil 1

☐ Teil 2

dieser Studie teilzunehmen.

- Erklärung -

Ich bin ausreichend über Sinn, Zweck und Ablauf dieser Studie aufgeklärt worden. Ich habe obiges Merkblatt gelesen, meine Fragen wurden ausreichend beantwortet. Ich bin bereit an dieser Ultraschallstudie teilzunehmen. Ich wurde darauf hingewiesen, daß ich jederzeit die Teilnahme ohne Nennung von Gründen abbrechen kann.

.....
(Unterschrift Proband/Probandin)

.....
(Unterschrift Studienleiter)

.....
(Ort, Datum)

10.3 Gesundheitsbogen

Gesundheitsbogen Druckkammerversuch zur Untersuchung der Venen im Gehirn

Name: _____

Vorname: _____

Alter: _____

Einige Fragen zu Ihrer Gesundheit:
(Zutreffendes bitte umkreisen!)

Leiden Sie unter hohem Blutdruck?	Ja	Nein
Haben Sie eine Herz-Kreislaufferkrankung?	Ja	Nein
Sind Ihre Nieren gesund?	Nein	Ja
Haben Sie noch beide Nieren?	Nein	Ja
Haben Sie Leisten-, Nabel- oder Narbenbrüche?	Ja	Nein
Allgemein: Sind Sie in dauernder ärztlicher Behandlung?	Ja	Nein

Wenn ja, weswegen? _____

Ich habe den Bogen wahrheitsgemäß nach meinem Wissen ausgefüllt

Datum _____

Unterschrift: _____ -

11 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Geboren	20.5.1975 in St. Ingbert
Eltern	Prof. Dr. rer. nat. Dr. med Johannes Michael Fox; Neurophysiologe Dr. phil. Renate Anna Katharina Fox, geb. Leffers; Studienrätin
Geschwister	Annette Veronika Fox, PhD; Logopädin Sibylle Katharina Klinge, geb. Fox; Krankenschwester
Adresse	Friedrich-Ebert-Platz 3 61231 Bad Nauheim
Konfession	römisch katholisch

BERUF

Dez. 2002 - jetzt	<i>Evangelisches Krankenhaus</i>	Gießen
	Ärztin im Praktikum in einer Abteilung für Innere Medizin	

AUSBILDUNG

SS 1995 – Nov. 2002	<i>Justus-Liebig-Universität</i>	Gießen
	Studium der Humanmedizin	
Sept. 1997 - Mai 1998	<i>Boston University</i>	Boston, Mass./ USA
	Studium „Literature of Memory“ mit Prof. Elie Wiesel Schwerpunkt Medizinethik	
Nov. 2001 – Juli 2003	<i>Praxis D. Hempel</i>	Wiesbaden
	Ausbildung zum NLP-Master-Practitioner	
Aug. 1994 – Feb. 1995	<i>Deutsches Rotes Kreuz</i>	Köln
	Freiwilliges Soziales Jahr im St. Hildegardis-Krankenhaus	
1985 – 1994	<i>Georg-Büchner-Gymnasium</i>	Köln
	Abitur	
1981 – 1985	Johanniter Grundschule Köln-Lövenich	Köln

12 Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.